Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON
L. TELEKY UND H. ZANGGER

UNTER MITWIRKUNG VON
M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID
H. ENGEL-LANGEN · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK
L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · A. GRUT-KOPENHAGEN
ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-LUDWIGSHAFEN · B. KESIČ-ZAGREB
A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER
F. LANG-LUZERN · R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON
E. R. A. MEREWETHER-LONDON · S. MINAMI-TOKIO · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY
T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG
E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON
E. W. BAADER HAMM
E. HOLSTEIN BERLIN
E. LEDERER MÜNCHEN

16. BAND, 2. HEFT
MIT 41 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 6. JANUAR 1958)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1958

Arch. Gewerbepath.

Preis DM 32.80

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 14 und 15 herausgegeben von *E. W. Baader, E. Holstein, E. Lederer, L. Teleky und H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Lisenkamp 17
oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*
oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin W 35
Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

---

16. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 2. Heft

Huber, P., und H. Fischer, Beitrag zur Nierenpathologie des Starkstromunfalls. Myoglobin als nephrotoxischer Faktor: das Schädigungsmuster in Langzeit-Versuchen (Myoglobinstudien IV). Mit 23 Textabbildungen 103

Forssman, S., N. Masreliez, G. Johansson, G. Sundell, O. Wilander und G. Boström, Untersuchungen des Gesundheitszustandes von Nitroarbeitern bei drei schwedischen Sprengstoffabriken 157

Klimková-Deutschová, E., und J. Odvárková, Messungen elektrocutaner Leitungskurven bei Werktätigen unter Einwirkung ionisierender Strahlen. Mit 4 Textabbildungen 178

Zahradník, R., Bemerkungen zu den chemischen Unterlagen für das Studium des Metabolismus des Schwefelkohlenstoffs. Mit 3 Textabbildungen . . . 184

Carstens, M., O. Brinkmann, H. J. Lange, A. Meisterernst und H. Schlicht, Beiträge zur Pathophysiologie der Staublungenkrankheit im Bergbau. I. Mitt. Über die korrelativen Beziehungen zwischen dynamischen Lungenfunktionswerten und Lebens- und Berufsalter. Mit 11 Textabbildungen 203

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 103—156 (1958)

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Fischer)

Beitrag zur Nierenpathologie des Starkstromunfalls*

Myoglobin als nephrotoxischer Faktor: das Schädigungsmuster in Langzeit-Versuchen (Myoglobinstudien IV)

Von

P. Huber und H. Fischer, Zürich

Mit 23 Textabbildungen

(Eingegangen am 23. Oktober 1957)

Bereits in einer früheren Arbeit[1] haben wir zur Frage der beim Hochspannungsunfall durch elektrothermische Muskelschädigung hervorgerufenen Myoglobinämie und Myoglobinurie, sowie der durch sie bedingten Nierenschädigung Stellung genommen. Wir haben auch im Tierversuch am Kaninchen bei der Ausscheidung von intravenös injiziertem Myoglobin entstandene Schädigungen am Tubularapparat, die bei der Passage von Myoglobin sich einstellen, abzuklären versucht. Dabei ergab sich bei der Passage von Myoglobin im alkalischen Urin ein wesentlich kleineres Ausmaß im Tubularschaden als im Gefolge des Durchtritts von Myoglobin bei gesenktem p_H. Zu ähnlichen Ergebnissen waren auch Gruber und Gilgen (1955) nach mehrstündiger Kontrolle der Myoglobinausscheidung auf der Suche nach möglichen Nierenschädigungen gelangt.

Um einen Einblick in das weitere Verhalten des Schädigungsmusters zu bekommen, wurden in den vorliegenden Versuchen die Beobachtungszeiten bis zu 72 Std ausgedehnt — dies vor allem darum, um zu erwartende regenerative Vorgänge in Tubulusepithelien verfolgen zu können und Aufschluß über diese abschließende, prognostisch bedeutsame Phase der Schädigung von Nieren durch Myoglobin Aufschluß zu erhalten.

Die Versuche wurden wiederum in 2 Gruppen durchgeführt. In der einen Gruppe wurde auf diätetischem Wege durch Haferfütterung das Urin-p_H unterhalb des Neutralpunktes (etwa 6 bis 4,5) gehalten, während es in einer zweiten Gruppe durch Zufuhr von Natriumbicarbonat vor dem Versuch im alkalischen Bereich zu halten versucht wurde. Dies geschah im Hinblick auf die Alkalitherapie des Starkstromunfalles, nachdem sich schon in früheren Arbeiten (Gruber-Gilgen 1955; Fischer,

* Herrn Prof. Dr. med. F. Schwarz zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] Fischer, H., P. Huber u. H. Staub: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **13**, 643—672 (1955).

Huber, Staub 1955) herausgestellt hatte, daß der Alkalitherapie beim Durchtritt von Myoglobin durch den Tubularapparat für diesen eine Schonwirkung zukommt. Außer den Schädigungen am Tubularapparat wurde aber auch einer Schädigung am Glomerularapparat besondere Aufmerksamkeit entgegengebracht, nachdem schon früher immer wieder Hämaturien festzustellen waren.

Technik und Methodik

Die wieder am Kaninchen durchgeführten Versuche wurden über einen Zeitraum von 12—72 Std ausgedehnt, wobei im Verlaufe der ersten Stunden nach der intravenösen Myoglobininfusion, d. h. in einer Zeitspanne, während welcher nach früheren Versuchen die eigentliche Myoglobinausscheidung erfolgt, bei liegendem Blasenkatheter das Harnzentrifugat laufend unter dem Phasenkontrastmikroskop kontrolliert wurde und ein besonderes Augenmerk dem Auftreten von Cylindern, Epithelzellen, Epithelzellencylindern und Erythrocyten galt. Indessen wurde es als eigentliche Aufgabe betrachtet, das Schädigungsmuster, das am Nephron und Sammelrohrsystem in späteren Phasen der Myoglobinschädigung sich herausbildet, genauer zu analysieren und in seiner Entstehung zu diskutieren.

Es wurden sieben männliche Kaninchen im Gewicht von 2,4—4,8 kg zu diesen Versuchen verwendet; fünf davon wurden durch Haferfütterung „sauer" gemacht, zwei durch Natriumbicarbonat „alkalisiert". Auf Ureterenkatheterismus am amputierten Ureter und auf Myoglobininfusion durch die freipräparierte Vena jugularis, also auf die Technik von Gruber und Gilgen (1955), wurde bewußt verzichtet, um reflektorische Einflüsse auf das Nierengeschehen möglichst auszuschalten. Die Myoglobinzufuhr erfolgte über die Ohrvene.

Versuchstechnik. Intravenöse Numalnarkose 0,5 cm³/kg; Einführung eines Blasenkatheters zur Kontrolle ausgeschiedenen Urins während der ersten Stunden nach Myoglobinzufuhr. Infusion von Myoglobin — (80—96 mg/kg, entsprechend etwa 7 cm³ Myoglobinlösung) — binnen 50 sec durch die Ohrvene. Tötung der Tiere nach 12—72 Std durch Verbluten. Eine depressorische Wirkung der Narkose auf die Diurese wurde durch einen Wasserstoß (100 cm³ mittels Schlundsonde in Magen) zu kompensieren versucht; anstelle von Wasser erfolgte bei „alkalisierten" Tieren Zufuhr einer höchstens 2%igen Natriumbicarbonatlösung. Im Hinblick auf den natürlichen 24 Std-Rhythmus in der vegetativen Steuerung wurden die Tiere zu annähernd derselben Tageszeit, zwischen 10 und 11 Uhr vormittags getötet, um für die mikroskopische Auswertung von Nierenbefunden — über Befunde an Milz und Leber soll später berichtet werden — eine funktionell möglichst gleichartige Ausgangslage zu schaffen.

Sowohl die Technik der mikroskopischen Untersuchung wie auch die Methodik der Auswertung des Schnittmaterials wurde im wesentlichen beibehalten. Doch hat sich das Hauptgewicht auf die Auswertung ungefärbter Schnitte unter dem Phasenkontrastmikroskop und auf eine Untersuchung von solchen gefärbten Schnitten verlagert, die nach zwei für ganz andere Zwecke von Gomori (1939a und b; 1941; 1950) aus-

gearbeiteten Verfahren hergestellt wurden und die für unsere Zwecke Vorteile boten, wie sie zuvor mit keinem anderen Verfahren erreicht werden konnten (Huber 1953, 1956, 1957). Stärker als früher wurde auch die Sudanschwarzfärbung nach Baker (1944) an Gefrierschnitten verwendet, weil sie über Lipoide im allgemeinen Auskunft gibt und bereits über die Mitochondrien der Pars contorta und Pars recta des Mittelstücks sowie der Pars recta und Pars contorta des Hauptstücks wegen der Sudanophilie dieser Mitochondrien gewisse Vorstellungen zu machen erlaubt, die dann mit besonderen Mitochondriendarstellungsverfahren — Fe-Hämatoxylin nach Heidenhain, Cu-Hämatoxylin nach Cowdry — überprüft werden können. PAS-Reaktion und Toluidinblaufärbung blieben weiter wichtig, weil mit einer möglichen Pigmenteinlagerung in das „granuläre" Material (Huber 1953, 1956, 1957) dieses mit der PAS-Reaktion nicht mehr dargestellt werden kann, während die Anfärbbarkeit mit Toluidinblau sich verstärkt und erzielte Farbtöne kräftig nach schwarz sich verlagern. Im übrigen dient die PAS-Reaktion der Beurteilung von Bürstensäumen, Basalmembranen, Cylindern im Lumen von Tubuli, aber auch zum Nachweis lokalisierter interstitieller Ödeme vermöge des Polysaccharidgehaltes im ausgetretenen Blutplasma. Die Benzidinreaktion am Schnittpräparat tritt in diesen langfristigen Versuchen an Bedeutung zurück, *weil die eigentliche Ausscheidungsphase für Myoglobin schon weit zurückliegt.*

Die Methodik der Auswertung veränderte sich insofern, als nun auch in der Pars recta des Mittelstücks verschiedene Typen nachweisbar werden, wie zuvor schon solche in der Pars recta und Pars contorta des Hauptstücks zu erkennen waren (Huber 1956, 1957). Etwas ähnliches bahnt sich auch für den Schleifenabschnitt und das Sammelrohrsystem an; und vielleicht ist der Zeitpunkt nicht mehr fern, an dem eine Aussage über die Funktionslage der Niere oder über eine Tendenz zu Veränderung dieser Funktionslage vermittels einer „Buchstabenformel" gemacht werden kann.

Die funktionelle Beurteilung der Glomerulusverhältnisse bleibt nach wie vor schwierig, weil zu viele Faktoren mit im Spiel sind und allein schon das Problem von Shunt und Stase, die möglicherweise im rhythmischen Wechsel sich folgen, die Sachlage ungemein kompliziert zu machen vermag.

Darstellung der Befunde

Wir nehmen die Befunde voraus, die sich intra vitam bei der laufenden Urinkontrolle in der Ausscheidungsphase für Myoglobin ergeben, und stellen sie Befunden gegenüber, die bei der Auswertung des Schnittmaterials zutage treten.

1. Befunde aus der laufenden Urinkontrolle während der Ausscheidungsphase für Myoglobin

Im Verlaufe der Kurzzeitversuche (Myoglobinstudien III) sind am Schnittmaterial der Niere eine Reihe von Befunden erhoben worden, die sich nun bei laufender Kontrolle des nativen Harns bestätigen (s. Kurzprotokoll zu K 19./20. 7. 55). Frühere Schlußfolgerungen, welche die Ausscheidungsform für Myoglobin, die Form und das Zustandekommen der Cylindrurie, den Nachweis und das Auftreten nekrotischer Zellen und die Hämaturie als häufige Begleiterscheinung der Myoglobinurie betreffen, lassen sich ebenfalls bestätigen.

K 19./20. 7. Kurzprotokoll. 24 Std, sauer; partielle Stase.

3400 g, ♂, durch Haferfütterung angesäuert. Kein Urin vor dem Versuch. Numal (1,2 cm³) vor Blasenkatheterismus. Zweimalige Blutentnahme aus Ohrvene zur Kontrolle des Myoglobinspiegels im Blut. Wasserstoß von 100 cm³ lauwarmem Wasser mittels Schlundsonde in Magen.

Nach dem Einlegen des Katheters wird kein Urin gewonnen; eine halbe Stunde später werden wenige Kubikzentimeter Urin mit einem p_H von 6 ausgeschieden. Dann wird Myoglobin (8 cm³ innert 5 min) in die Ohrvene injiziert. *In der 10. Minute nach beendeter Myoglobininjektion beginnt die Myoglobinausscheidung in braunroter, sandiger bis krümeliger Form; das Urin-p_H sinkt auf etwa 5 ab. In dieser Zeit werden bei laufender mikroskopischer Kontrolle grobkalibrige granulierte Cylinder und feinerkalibrige homogene und streifige Cylinder, gelegentlich auch äußerst feine wachsartige Cylinder gefunden. Und es treten, nachdem zuvor keine Zellen nachweisbar gewesen waren, nun Zellen aus dem Sammelrohrsystem lose oder in Gruppen oder selbst zu Epithelzellencylinder verbacken auf.* 65 min nach Myoglobininjektion wird der Urin wieder ganz hell und behält nur noch einen ganz leichten bräunlichen Unterton; die Ausscheidung von Epithelzellen dauert indessen an.

Abb. 1 — die von K 14./16. 6. stammt — gibt weitgehend auch das Sedimentbild von K 19./20. 7. wieder.

a) Ausscheidungsform von Myoglobin

In alkalischem Urin erfolgt die Myoglobinausscheidung in flüssiger Phase und mit braunroter bis rotbrauner Farbe; der Urin ist lackfarben. In saurem Harn wird Myoglobin selten in gelöster Form, sondern meistens in ausgefälltem Zustand ausgeschieden; die Ausfällungen haben das Aussehen dunkelbrauner bis braunschwarzer Bröckel. *Mit einem Abfall des Urin-p_H*, der selbst bei alkalisierten Tieren erfolgen kann, *ändert sich auch die Ausscheidungsform von flüssig nach fest.*

b) Cylindrurie

Im nativen Harn und in seinem Zentrifugat finden sich während des Versuchs bei Myoglobinausscheidung im *sauren* Urin Cylinder aller jener Formen, die in Kurzzeitversuchen in den Schnitten nachweisbar waren. Wir finden granulierte Cylinder, Konglomeratcylinder, homogene Cylinder, sodann schlauchförmige, gestreifte und quergeschichtete Cylinder, wobei diese letzteren durch einen Stauchungsvorgang aus

schlauchförmigen und gestreiften Cylindern hervorgegangen sind; und schließlich treffen wir noch äußerst dünne und vielfach geschlängelte, wachsartige Cylinder an, die fast nur unter dem Phasenkontrastmikroskop gesehen werden können. Granulierte Cylinder und einzelne Bestandteile von Konglomeratcylindern sind in der Regel benzidinpositiv und fallen schon im nativen Zustand durch ihre mehr oder weniger dunkle Färbung auf (Myoglobincylinder). Nach den Erfahrungen der Kurzzeitversuche müssen granulierte Cylinder und gewisse gröbere homogene Cylinder Teilen des Sammelrohrsystems, und zwar sekundären und primären Sammelrohren entstammen, wohin zur Hauptsache auch die geschichteten Cylinder zu lokalisieren sind; schlauchförmige und gestreifte Cylinder entstammen vorwiegend primären Sammelrohren, vielleicht auch noch Verbindungsstücken; homogene Cylinder dünneren Kalibers, und vor allem die wachsartigen Cylinder gehören ihrer Entstehung nach bereits dem distalen Teil des Nephrons selber an. Über eine besondere Cylinderart, den Epithelzellencylinder wird noch zu sprechen sein.

Cylindrurie ist mit der Myoglobinausscheidung im sauren Harn fast zwangsläufig verknüpft und stellt sich schon bald nach Beginn der Myoglobinausscheidung ein (s. Abb. 1 und Kurzprotokoll K 19./20. 7.). *Im alkalischen Harn kommt es für gewöhnlich nicht zur Cylinderbildung;* diese setzt aber sofort ein, wenn das p_H im Harn in die Nähe des Neutralpunkts oder gar in leicht saure Bereiche absinkt, was ohne Alkalisierung fast allgemein der Fall ist und selbst nach Alkalisierung nicht immer sich vermeiden läßt.

c) Nachweis nekrotischer Zellen

Nekrotische Zellen gehören bei der Ausscheidung von Myoglobin unter sauren p_H-Bedingungen im Urin zum regelmäßigen Bestandteil nativ untersuchter Harne. Sie treten wie in den kurzfristigen Versuchen schon frühzeitig auf; mehr als einmal aber haben sich jetzt im zuvor zellfreien Urin Zeitpunkt und Umstände ihres Auftretens fixieren lassen, und es geht nicht, wie Pathologen zu rechnen pflegten, um Stunden, sondern um Minuten! Diesbezügliche Schlußfolgerungen aus Kurzzeitversuchen sind damit bestätigt. Ihr Auftreten ist zwangsläufig an das Auftreten granulierter Cylinder gebunden (s. Abb. 2), indem granulierte Cylinder von einem Schwarm loser Zellen gefolgt sein können, oder indem einem granulierten Cylinder ein regelrechter Epithelzellencylinder folgt, oder indem ein granulierter Cylinder — geschichtete Cylinder können sich in dieser Hinsicht gleich verhalten — mit nekrotischen Zellen gespickt und durchsetzt sein kann. Homogene Cylinder folgen granulierten, und auch sie können bei ihrer Passage an zuvor durch Druck geschädigten Stellen im Epithelbelag mit abgestreiften nekrotischen

Abb. 1

Abb. 2

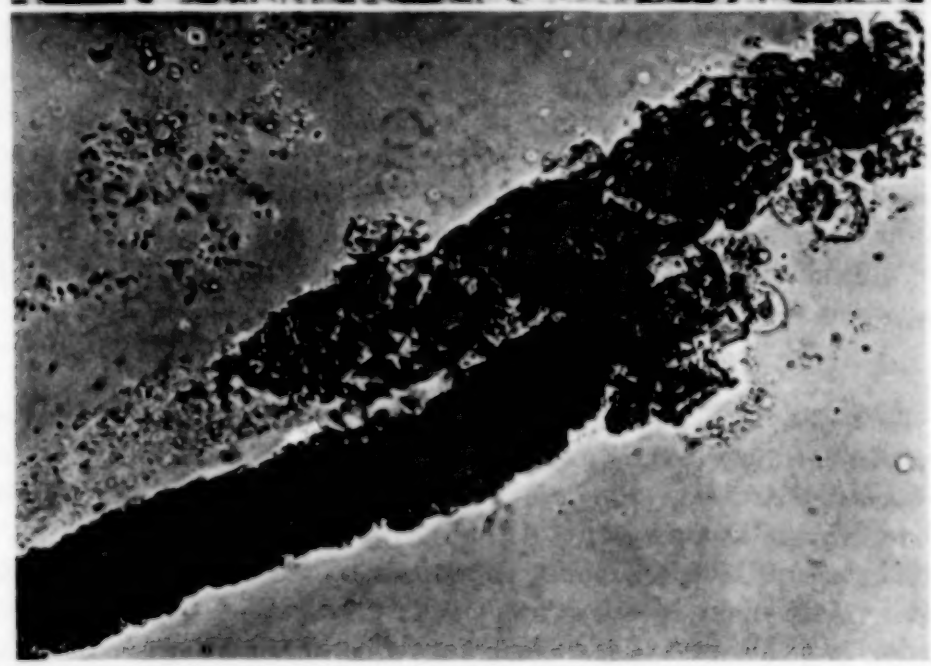


Abb. 1*. Nativer Harn von K 14./16. 6. Ein gleicher Befund ergibt sich aber auch bei K 19./20. 7. (von welchem das Kurzprotokoll stammt, das dieser Abhandlung beigegeben ist). Massige granulierte Cylinder, welche positive Benzidinreaktion geben, zusammen mit einer Menge von Epithelzellen, welche größtenteils aus Teilen des Sammelrohrsystems stammen (etwa 95 ×)

Abb. 2. Wie Abb. 1, jedoch bei höherem Abbildungsmaßstab. Zwei Bruchstücke ein und desselben Cylinders (granulierter Cylinder und Epithelzellencylinder), doch ist der granulierte Anteil nicht frei von Epithelzellen und der Epithelzellencylinder nicht frei von einer granulären Fraktion. Zu vergleichen mit Abb. 12, wo ein Epithelzellencylinder in situ vorliegt (etwa 430 ×)

* Mit den Abbildungen ist versucht worden, aus der Vielfalt der Erscheinungsformen wichtigere Befunde bildlich zu belegen, seien es nun pathologische Befunde im Zusammenhang mit der Myoglobinausscheidung oder aber normale Befunde,

Zellen sich förmlich bestäuben. Nicht selten liegen Ausgüsse ganzer Tubuli vor, in denen die aufgezählte Reihenfolge erhaltengeblieben ist und durch das Kaliber distal und proximal deutlich unterscheiden lassen.

Nach Verwendung der Benzidinreaktion sind nekrotische Epithelzellen, welche lose oder in kleineren oder größeren Ansammlungen auftreten, mit dem gebildeten Farbstoff diffus durchtränkt oder sie enthalten im Zellplasma scholliges oder auch vacuoläres Material im Farbton der Benzidinreaktion.

d) Hämaturie

Recht häufige, aber nicht regelmäßige Begleiterscheinung der Myoglobinurie ist — wie beim Starkstromunfall — eine Hämaturie, welche schon in den Kurzversuchen von Fischer, Huber, Staub (1955) in Erscheinung getreten war und nun in den Langzeitversuchen wieder sich bemerkbar macht und selbst noch nach 3 Tagen nachweisbar bleibt. Im nativen Harn sind Erythrocyten nicht agglutiniert; sie hämolysieren erst später; beim Stehenlassen nimmt die Zahl der Erythrocytenschatten zu. Quelle der Hämaturie sind (durch Stase?) geborstene Glomerulusschlingen, denn Erythrocyten sind in den Schnitten schon im Kapselraum des Glomerulus und dort selbst zwischen den Gefäßschlingen aufzufinden. Was aber Glomerulusschlingen zum Bersten bringt, wo sie am tiefsten in die Glomeruluskapsel hineinragen, bleibt offene Frage; zwischen angesäuerten und alkalisierten Tieren besteht in dieser Hinsicht kaum ein Unterschied.

2. Histologische und cytologische Befunde

Abweichend von früherer Art der Darstellung (Huber et al. 1955) wird nun versucht, aus den einzelnen Versuchen gleichartige Befunde im Interstitium, im Sammelrohrsystem, im Nephronmittelstück, im Nephronschleifenstück, im Nephronhauptstück, im Glomerulus zusammenzutragen; im mikroskopischen Bild noch verbleibende Differenzen aber werden aus einer größeren tabellarischen Zusammenstellung (S. 138/139) ersichtlich. Wir glauben auf diese Weise den Befunden keinen allzu großen Zwang angetan zu haben.

Die Befunde sind zur Auswertung auf folgende Gruppen zusammengezogen:

a) Interstitium.

b) Tubularapparat mit Sammelrohrsystem und tubulärem Anteil des Nephron unter Ausschluß des Glomerulus.

c) Glomerulus.

d) Durchblutungsverhältnisse von Rinde und Mark mit besonderer Berücksichtigung der Frage von „Shunt" und „Stase" im Einzelfall.

---

die als solche kaum bekannt sind. Die quälende Frage bei Untersuchungen am Nephron bleibt ja immer die gleiche, was Normalstruktur und was funktionelle oder gar pathologische Modifikation normaler Struktur darstellen könnte. Die lehrbuchmäßigen histologisch-cytologischen Daten sind in dieser Richtung ohnehin kümmerlich, und Daten pathologischer Herkunft lassen sich auf Grund der Vorgeschichte des Materials und der schlechten technischen Behandlung nur schwierig in ein physiologisches Geschehen einbauen.

a) Interstitium

Gilgen (1955) hat auf Grund der Tatsache, daß am Tubularapparat durch Zellnekrose oder Epithelnekrose Lücken im auskleidenden Epithel auftreten, postuliert, daß der Austritt von Präurin ins Interstitium zur Entwicklung eines interstitiellen Ödems Anlaß gäbe. Wir finden bei allen Versuchen von 12—72 Std Dauer tatsächlich ein interstitielles

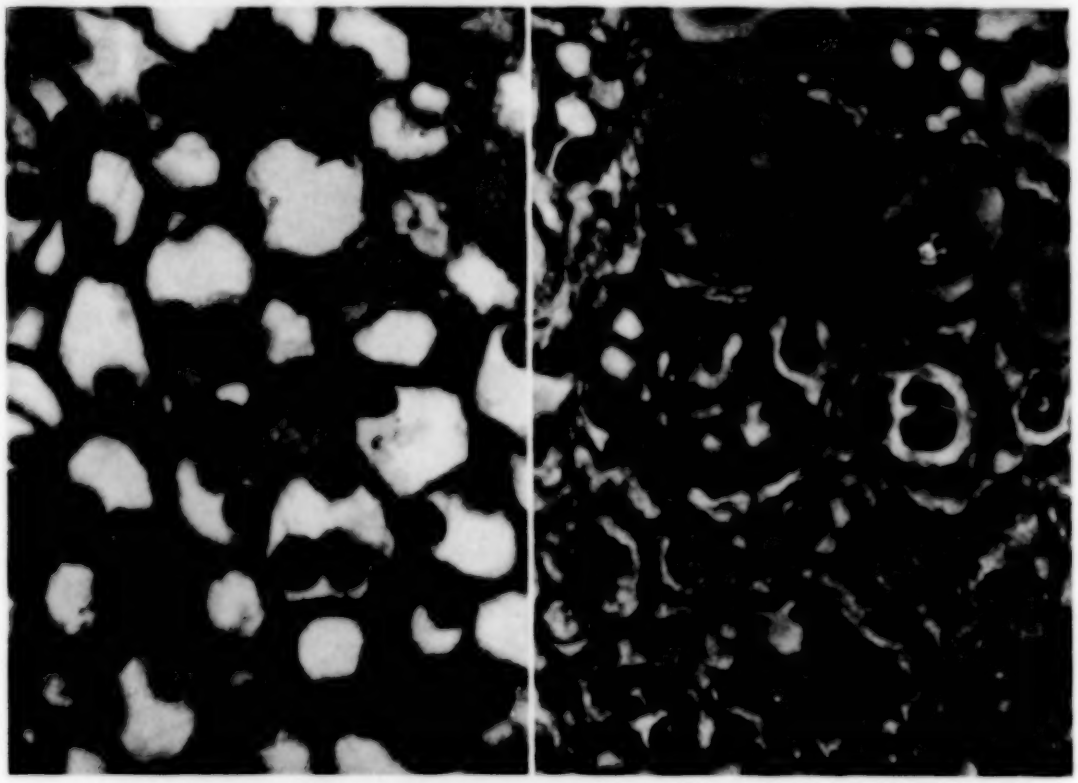


Abb. 3 Abb. 4

Abb. 3. K 27. 7. Flachschnitt durch das Nierenmark im Bereich der Mark-Rindengrenze. Färbung mit Aldehydfuchsin (an und für sich in diesem Nierenbereich nicht lohnend). Beginnendes Ödem. Capillaren sind teils mit einem dichten Gel angefüllt, andere erscheinen leer; doch machen sich bereits Störungen an Capillaren und Venulen am Endothel und im Bereich der Basalmembran bemerkbar (etwa 640 ×)

Abb. 4. K 14./16. 6. Phasenkontrast. Flachschnitt im Bereich der Mark-Rindengrenze. Vollentwickeltes interstitielles Ödem, das nun Capillaren, Venulen und dünne Schleifenstücke gleichermaßen erfaßt (etwa 640 ×)

Ödem (s. Abb. 3 und 4), das ursprünglich auf die Zone des inneren Grenzstreifens beschränkt ist und sich später feinfleckig auf Markstrahl- und rindennahes Markgebiet ausbreitet, aber kaum größere Teile des Nierenmarkes erfaßt. Die Grundsubstanz wird von einer lipoidhaltigen und mit der PAS-Reaktion positiv reagierenden Flüssigkeitskomponente durchtränkt, quillt blasig auf, um zu verquellen. Es verquellen aber auch die Basalmembranen von Capillaren und Venulen, die in dieser Gegend besonders reichlich vorkommen; Zellkerne von Endothelzellen werden pyknotisch, Endothelzellen selber nekrotisch, während das Lumen

von einem dichten Gel erfüllt sein kann, in welchem abgelöstes Endothel flottiert. Dünne Schleifenstücke, die in solche Gebiete zu liegen kommen, können ebenfalls durch eine Art hyaliner Nekrose zugrunde gehen. Wie die Verhältnisse liegen, erscheint es uns wenig wahrscheinlich, daß das Ödem von vereinzelten nekrotischen Schleifenstücken seinen Ausgang nimmt. Die Ursache dürfte primär in einer Störung der Capillardurchlässigkeit liegen, die zum Austritt von Blutplasma ins Interstitium führt. Die Veränderung, die sich hier einstellt, beeinflußt rückwirkend die strukturellen Verhältnisse von Blutcapillaren und später auch jene von Schleifenstücken. Bemerkenswerterweise können sich am dritten Tage (K 10./13. 6. angesäuert) an Capillarendothelien bereits regenerative Vorgänge in Form von Mitosen einstellen, während in dünnen Schleifenstücken noch destruktive Prozesse anzutreffen sind.

b) Tubularapparat

Im *Sammelrohrsystem* sind *Ductuli papillares* und *sekundäre Sammelrohre* kaum mehr dilatiert und enthalten nicht mehr oft Cylinder; wenn solche noch vorhanden sind, so sind es bei „angesäuerten" Tieren granulierte, geschichtete und schlauchförmige oder homogene Cylinder, bei „alkalisierten" homogene Cylinder oder auch nur ein flockig ausgefälltes Substrat. In spärlichen dilatierten Sammelrohren finden sich hingegen massige, komplex gebaute, aus granulärem und homogenem und auch aus cellulärem Material zusammengefügte Cylinder. Nackte Zellkerne und nekrotische Zellen finden sich noch öfter in Lumina von sekundären Sammelrohren. Nekrotische Zellen in größerer oder kleinerer Zahl sind nebst größeren Epitheldefekten im Epithel sekundärer Sammelrohre anzutreffen, oft in nächster Nähe von regenerativen Mitosen, die dort am 2. und 3.Tag aufzutreten pflegen, wobei die Achsenrichtung der mitotischen Figuren nicht festgelegt zu sein scheint. Erythrocyten können im Lumen sekundärer Sammelrohre noch öfter angetroffen werden und sind ein Zeichen, daß die Hämaturie, die schon sehr früh eintreten kann (in einem Versuch erfolgte die Hämaturie in der 25. Minute des Versuchs!), selbst am dritten Tage noch andauert.

Primäre Sammelrohre sind — wie auch initiale Sammelrohre, Verbindungsstücke, die Pars contorta, ja selbst die Pars macularis von Mittelstücken — häufig stark bis sehr stark dilatiert (s. Abb. 5—7). In diesen Fällen ist als Folge starken Radialdruckes selbst in der Umgebung eines Tubulus das Bindegewebe komprimiert, während das Epithel Defekte in Form von Kernpyknosen und gepreßtem Zellplasma in Epithelzellen, von Zellnekrosen (s. Abb. 5) oder kleineren oder größeren nekrotischen Epithelstücken aufzuweisen hat. Das Lumen kann schon leer sein, enthält aber verhältnismäßig häufig noch Cylinder (s. Abb. 6 und 7) oder aufgelockerte Inhaltsmassen nebst nekrotischen

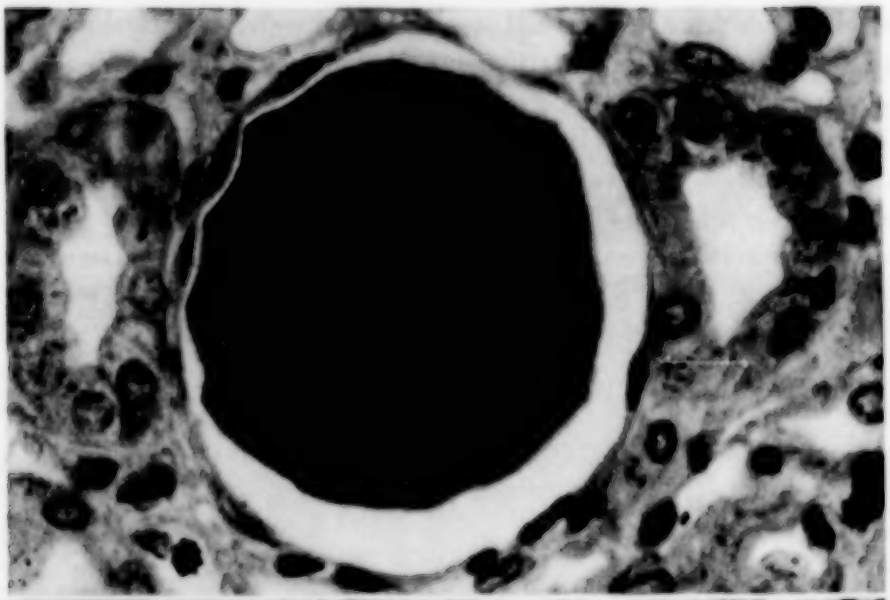


Abb. 5

Abb. 6

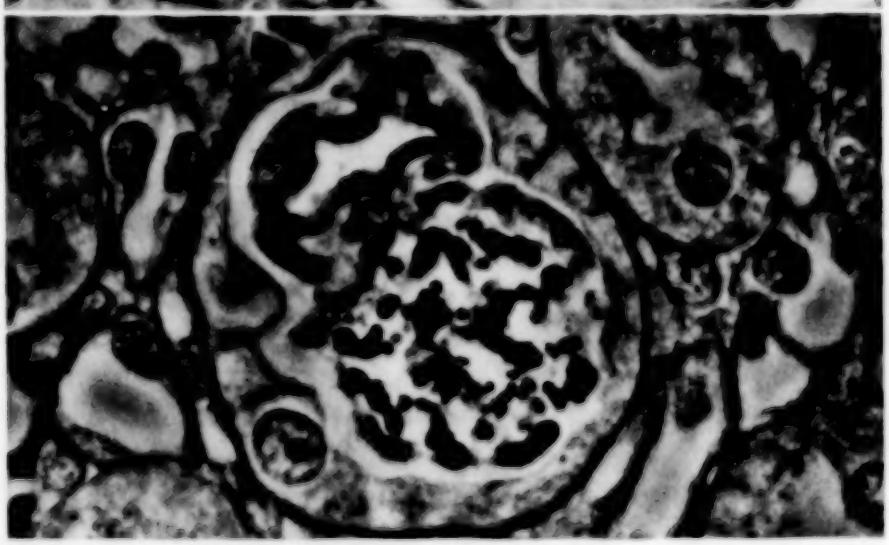


Abb. 7

Erläuterung zu den Abbildungen s. S. 113

Zellen oder Zellcylindern; Cylinder sind entweder granuliert (s. Abb. 6, 7), quergeschichtet oder schlauchförmig oder homogen oder aber komplex zusammengesetzt und mit nekrotischen Zellen durchsetzt. Öfter finden sich selbst noch am dritten Tag Erythrocyten, intakt oder auf verschiedenen Abbaustufen, als Zeichen einer noch im Gang sich befindlichen Hämaturie. Wiederum treten (K 10./13. 6. sauer, 3 Tage; K 24./25. 5. sauer, 3 Tage; K 14./16. 6. sauer, 2 Tage) im Epithel auch primärer Sammelrohre neben erhaltengebliebenen Defekten in einem Epithel, das man als atrophisch bezeichnen möchte, regenerative Mitosen in sehr großer Zahl auf, wobei nun die Spindelachsen zur Tubulusachse fast durchwegs sorgfältig parallel gerichtet sind und zahlreiche tripolare und tetrapolare Mitosen den Untersucher in Erstaunen setzen.

Initiale Sammelrohre und *Verbindungsstücke* sind sehr oft nicht nur mäßig erweitert, sondern — in unregelmäßiger Verteilung über die Schnittfläche — maximal dilatiert (s. Abb. 8, 9), so daß gut und gern ein Glomerulus mittlerer Größe im erweiterten Lumen unterzubringen wäre. Das Lumen kann cylinderfrei oder mit einem Cylinder ganz oder teilweise oder auch nur zum geringsten Teil ausgefüllt sein. Das Epithel zeigt trotzdem Druckspuren in Form pyknotischer Zellkerne, gehäufter nekrotischer Zellen oder auch nekrotischer Epithelstücke. Jedoch treten auch im scheinbar atrophischen Epithel initialer Sammelrohre bei fast oder ganz leerem Lumen plötzlich regenerative Mitosen auf, unter denen ein starker Teil multipolare Mitosen sind (K 10./13. 6. 3 Tage, sauer; K 24./27. 5. 3 Tage, sauer). Cylinder im Lumen sind entweder schmächtige Überbleibsel größerer Cylinder oder raumfüllende homogene oder komplexgebaute Cylinder (s. Abb. 7) mit eingeschlossenem nekrotischen Zellen; für die Gegend der Verbindungsstücke, aber auch noch der initialen Sammelrohre, sind zudem wenig zähflüssige, schwammig

Abb. 5. K 22./23. 6. Flachschnitt durch die tiefste Zone der Nierenrinde. Färbung mit Fe-Hämatoxylin. Es interessieren vor allem 3 primäre Sammelrohre, welche quer getroffen sind. Das mittlere unter ihnen ist durch einen gewaltigen, nicht ganz homogenen Cylinder dilatiert; im Epithel komprimiert. Dieses Sammelrohr delit nun seinerseits unmittelbar benachbarte Sammelrohre ein, welche die ursprüngliche Größe behalten haben und damit einen Maßstab für die im mittleren Sammelrohr eingetretene Erweiterung abgeben. Der Cylinder selbst ist bei der Präparation etwas geschrumpft und vom Epithel abgelöst, zeigt aber noch mehr oder weniger deutliche „Paßmarken" (etwa 600 ×)

Abb. 6. K 14./16. 6. Flachschnitt im Bereich der tieferen Nierenrinde. Färbung mit Aldehydfuchsin in Verbindung mit einer Zellkernfärbung durch Hämatoxylin. Querschnitte durch primäre Sammelrohre. Das rechte der beiden Sammelrohre enthält einen lumenfüllenden granulierten Cylinder, der mit nekrotischen Zellen durchsetzt ist. Das linke Sammelrohr enthält im weiten Lumen einen bereits stark geschrumpften Cylinder aus Material, das sich mit Aldehydfuchsin (aber auch mit Chromhämatoxylin) intensiv färbt (etwa 600 ×)

Abb. 7. K 27. 7. Flachschnitt im Bereich der tiefen Nierenrinde. Ungefärbtes Präparat — in Canadabalsam eingebettet; Caedax und Euparal sind für diese Zwecke nicht brauchbar — unter dem Phasenkontrastmikroskop. Getroffen sind außer einem primären Sammelrohr noch Capillaren und Partes rectae von Mittelstücken (PRM). Das primäre Sammelrohr ist dilatiert und enthält im Lumen einen kollabierten schlauchförmigen Cylinder in Gemeinschaft mit einem granulierten Cylinder, dem sich nekrotische Zellen angelagert haben (etwa 880 ×)

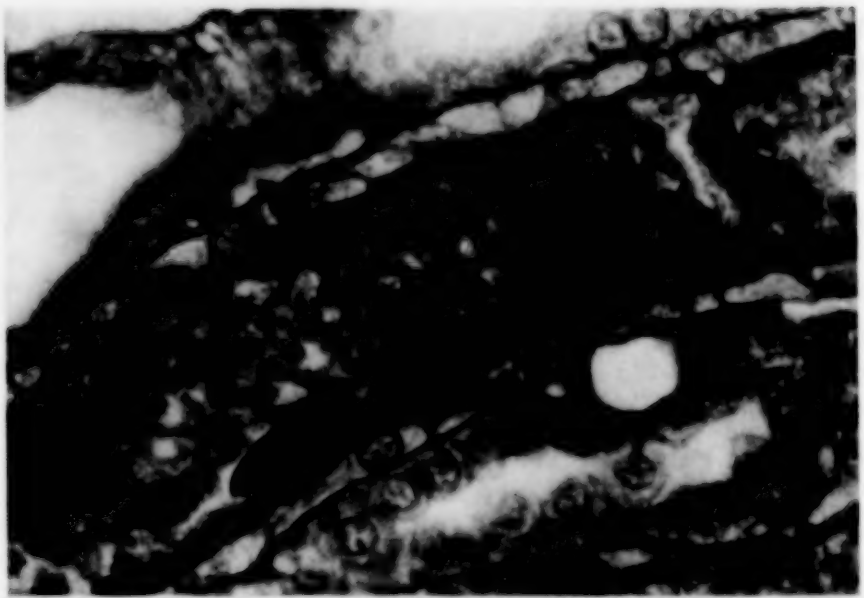


Abb. 8

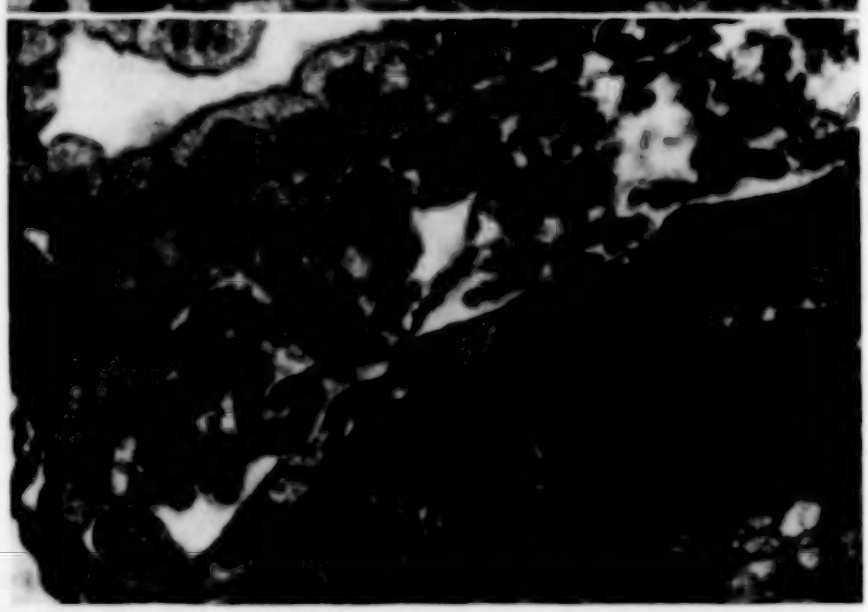


Abb. 9

Abb. 8. K 22./23. 6. Schnitt durch den Randteil der Nierenrinde. Färbung mittels Aldehydfuchsin. Ein längsgetroffenes initiales Sammelrohr ist sehr stark dilatiert durch einen massigen Cylinder aus einem granulären Substrat und einem Material im Mantelbereich, das sich mit Aldehydfuchsin (aber auch mit Chromhämatoxylin!) sehr stark anfärbt und außerdem mitgerissene nekrotische Epithelzellen enthält (etwa 640 ×)

Abb. 9. Schnitt durch die Nierenrinde unmittelbar unterhalb der Nierenkapsel, die links im Bilde noch erkennbar ist. Initiales Sammelrohr mit verhältnismäßig lockerem granuliertem Cylinder, welchem nekrotische Zellen beigemengt sind (etwa 640 ×)

oder geschichtet erscheinende Cylindermassen aus „Gomori"-positivem Material typisch (s. Abb. 10, 11). Ein bestimmter Teil des Verbindungsstücks (s. Abb. 11), das keine absolut konstante Lage zwischen dem Übergang auf das initiale Sammelrohr und auf die Pars contorta des Mittelstücks hat und auch nicht immer gleich lang ist, zeichnet sich durch einen genuinen, ganz ausgesprochenen Zellkernpleomorphismus

aus, indem auf hartgedrängtem Raum neben Regelzellkernen Zellkernrissen und Zwergzellkerne vorkommen, wobei ein Riesenkern sein Korrelat in einer benachbarten gedrängten Gruppe von 4—8 Zwergkernen findet, welche kleiner sind als die Regelkerne dieses Tubulusabschnittes. Topographisch dürfte diese Stelle der „Nahtstelle"

Abb. 10

Abb. 10. K 14./16. 6. Schnitt unmittelbar unterhalb der Nierenkapsel. Färbung mit Aldehydfuchsin unter Nachfärbung der Zellkerne mit Hämatoxylin. Ein initiales Sammelrohr ist mäßig dilatiert durch Cylinder aus einem seltsam schwammig erscheinendem Material, das sich mit Aldehydfuchsin (aber auch mit Chromhämatoxylin) sehr stark färbt (etwa 680 ×)

Abb. 11

Abb. 11. K 14./16. 6. Schnitt im Bereich der äußersten Rindenregion. Färbung mit Chromhämatoxylin-Phloxin. Verbindungsstück mit der beim Kaninchen noch am erwachsenen Tier nachweisbaren „Verschweißungsstelle" von metanephrogenem Gewebe mit Material aus der Ureterenknospe; Pleomorphie der Zellkerne macht die Stelle sofort kenntlich. Das Lumen enthält einen leicht geschrumpft erscheinenden Cylinder aus Material, das mittels Chromhämatoxylin intensiv sich färbt und in eigentümlich geschichteter Form vorliegt; nekrotische Zellen liegen vereinzelt zwischen den „Bändern". Die Schichtenbildung kommt hier wahrscheinlich zustande durch eine periodisch stärkere und schwächere Ausfällung angeschwemmten fällbaren Materials (etwa 900 ×)

entsprechen, in welcher beim Embryo nephrogenes Material und Material aus der Ureterenknospe zusammentreffen und wo dieses Material getrennter Herkunft zum einheitlichen Tubularapparat verschweißt wird.

Mittelstückabschnitt des Nephrons. *Pars contorta* des Mittelstücks, in der Literatur auch als „Schaltstück" bezeichnet (= PCM). Die PCM

Abb. 12. K 14./16. 6. Schnittlage etwas tiefer als in Abb. 11. Färbung mit Chromhämatoxylin-Phloxin. Der Tubulusabschnitt ist nicht sicher zu identifizieren; doch entspricht er wahrscheinlich dem gestreckten Teil einer Pars contorta des Mittelstücks (s. auch Abb. 14 c). Das Lumen ist sehr stark dilatiert, das Epithel atypisch; im oberen und mehr distalen Teil steckt ein Epithelzellencylinder gefolgt von einem locker gefällten Substrat mit untermengten Zelltrümmern (etwa 670 ×)

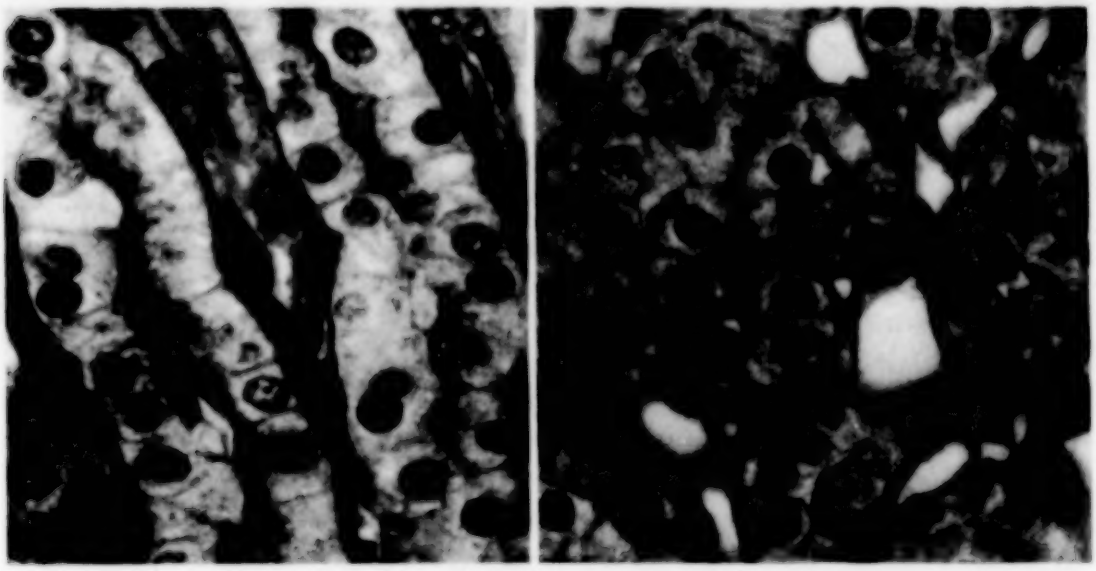
ist oft stark bis sehr stark dilatiert, was unter Umständen Druckspuren im umgebenden Bindegewebe hinterläßt und zu Kompressions-

erscheinungen im Epithel selber führt. Das Lumen kann leer sein, kann lockere krümelige Massen enthalten, kann Überreste von Cylindern oder raumfüllende Cylinder aufweisen, welche aus homogenen oder schwammigen Massen aufgebaut oder sehr komplex zusammengesetzt sein können und unter anderem auch nekrotische Zellen enthalten. Das Epithel ist unter diesen Umständen fühlbar komprimiert (s. Abb. 12), weist Zellnekrosen oder größere und kleinere Epithelnekrosen auf; die sonst langen und für die PCM überaus typischen Mitochondrien (s. Abb. 14c und 14d rechts) sind granulär zerfallen, und selbst bei freiem Lumen erscheint das sonst recht hohe Epithel flach und irgendwie atrophisch, ohne Mitosen aufzuweisen.

Pars macularis (s. Abb. 19 und 21) des Mittelstücks (= PMM). Dieser Mittelstückabschnitt ist wegen möglicher starker Deformationen oft nur durch die enge topographische Bindung seiner Macula densa an den Gefäßpol und die Beziehungen zum Goormaghtighschen Zellhaufen des eigenen Glomerulus sicher zu identifizieren, indem diese topographische Beziehung erhalten bleibt, wenn die PMM dilatiert und das Epithel atypisch wird. Das ist von Versuchstier zu Versuchstier in unterschiedlichem Ausmaß der Fall und ändert selbst innerhalb ein und derselben Niere nicht wenig. Es fällt auf, wie oft die PMM erweitert oder maximal dilatiert ist, wenn solche Veränderungen in mehr distal gelegenen Abschnitten des Tubularapparates festgestellt werden; und es scheint, als ob PMM und PCM und Verbindungsstück zusammen mit initialem Sammelrohr und primärem Sammelrohr eine funktionelle Einheit im Tubularapparat bilden würden, wie die Pars recta des Mittelstücks zusammen mit dem dicken Schleifenabschnitt und die Pars recta und contorta des Hauptstücks zusammen je wieder eine andere solche funktionelle Einheit bilden. In dilatierten PMM ist das Epithel flach und atypisch, selbst wenn ausnahmsweise keinerlei pyknotische Zellkerne, nekrotische Zellen oder gar nekrotische Epithelstücke nachzuweisen sind und keinerlei Inhaltsmassen in Form eines lockeren „Gomori"-positiven Substrats oder homogener Cylinder oder schon weit abgebauter nekrotischer Zellen aus der Pars recta des Mittelstücks (= PRM) im Lumen vorliegen; die Macula densa ist unter diesen Umständen flach und verstrichen (s. Abb. 19) und nur durch ihre topographische Beziehung zum Gefäßpol des Glomerulus kenntlich. In nicht dilatierten PMM, die unter Umständen noch kleine Cylinderüberreste im Lumen enthalten, zeigt das Epithel sein für diesen Abschnitt typisches Aussehen (s. Abb. 21), und die Mitochondrien sind, von der Macula mit ihren besonderen Verhältnissen abgesehen, wieder als niedriger, aber ziemlich regelmäßiger „Gartenhag" im basalen Zellplasma nachzuweisen; in der Macula densa, die ihrem Namen nun Ehre macht und aus dichtgedrängten hochprismatischen Zellen wie ein Polster sich zusammensetzt, umgeben

kurzstäbige Mitochondrien unpolarisiert und regellos ausgerichtet das basal vom Zellkern gelegene Golgifeld und dringen wohl auch ein; das Golgifeld selber ist noch öfter grobvacuolisiert, wenn im zugehörigen Glomerulus Störungen im Schlingenkonvolut oder im Bereich seines Goormaghtighschen Zellhaufens vorliegen, womit in diesen Fällen ein funktioneller Zusammenhang zwischen Glomerulus und PMM des zugehörigen Mittelstücks offenbar wird.

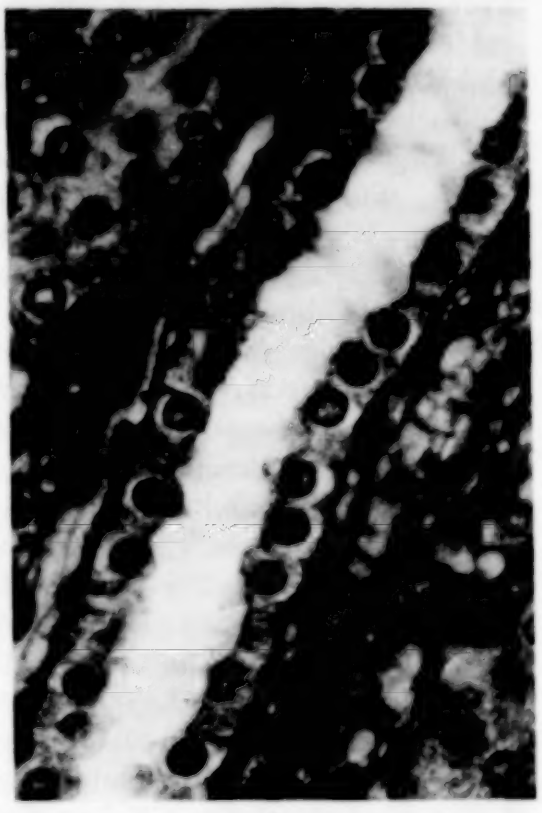
Pars recta des Mittelstücks (= PRM). Auch in der PRM ist es möglich geworden, anhand bestimmter Kennzeichen Typen auszusondern und als solche immer wieder zu erkennen (s. Abb. 13a—c). Im Schnittmaterial aus Kurzversuchen ist das zwar wesentlich leichter als am Material der jetzigen Langzeitversuche, wo destruktive Veränderungen sich überlagern. Doch ist es auch jetzt noch möglich, 4 Grundtypen aufzufinden, die wir mit den Kleinbuchstaben *a*, *b*, *c* und *d* bezeichnen und so von den entsprechenden Typen im Hauptstückabschnitt unterscheiden. Als *a-Typus* bezeichnen wir PRM mit engem, fast spaltförmigem Lumen; Epithelzellen haben gutausgebildete Apices mit einem feingranulären Zellplasma im Apexgebiet; Granula sind indessen nicht aufzufinden. Der *b-Typus* (s. Abb. 13a) von PRM ist dadurch gekennzeichnet, daß er bei sonst gleichem Bau eine unterschiedliche Menge äußerst feiner Granula angeschoppt enthalten kann, wobei jedes Granulum in Tat und Wahrheit einem binären System entspricht, bei dem nur die äußerste Rindenzone durch Chromhämatoxylin oder Aldehydfuchsin gefärbt wird (unter dem Phasenkontrastmikroskop sind die „Granula" sichtbar; doch wird nur derjenige sie finden, der in der Handhabung des Instruments geübt und mit den Verhältnissen vertraut ist und außerdem versteht, die Brechzahlen von Präparatstrukturen und Einschlußmittel wirklich optimal aufeinander abzustimmen); auf der Apexkuppe einzelner oder auch aller Zellen eines Querschnitts findet sich im Lumen eine Art von Kruste oder Deckel aus Material (s. Abb. 13b), das sich färberisch gleich verhält wie die Externa der kleinen binären Systeme und das schließlich von den verschiedenen Zellen her zu einer einheitlichen Masse zusammenfließt, welche nun ein im Querschnitt sternförmiges Lumen bis in die letzten Lücken zu füllen vermag. Der *c-Typus* von PRM hat ein scheinbar erweitertes Lumen; in Tat und Wahrheit sind nur die Apices von Epithelzellen sehr groß und nicht mehr färbbar und wasserhell; die Grenzwälle der Apexkuppen stoßen in der Mitte des Tubulus zusammen und verengen das Lumen völlig, nicht ohne die „Gomori"-positiven Kuppenmassen zum auffälligen „Gomori"-positiven Achsenfaden zusammengestoßen zu haben. Im *d-Typus* (s. Abb. 13c) von PRM sind die Kuppen abgetragen, und das Lumen ist effektiv weit, während die Epithelzellen oberhalb des Zellkerns wie mit dem Rasiermesser gekappt erscheinen, falls nicht schon



a b

wieder und in schwacher Aufwölbung neue Apexkuppen in Bildung begriffen sind; das weite Lumen kann unter Umständen flockiges „Gomori"-positives Material enthalten. In allen Typen sind die Mitochondrien kurze Stäbe in einem straffen Gefüge, das nur am Ort, wo der Zellkern einsinkt, etwas auseinanderweicht und im übrigen das basale Zellplasma besetzt hält „wie Stalagmiten den Boden einer Felsengrotte"; die Mitochondrien sind gleich dem sie umhüllenden Zellplasma ziemlich stark sudanophil, so daß eine Sudanschwarzfärbung am Gefrierschnitt schon allerhand auszusagen vermag.

Unter den feststellbaren Typen ist möglicherweise der c-Typus in



c

Abb. 13a—c. K 19./20. 7. und K 14./16. 6. Schnitte aus den tieferen Teilen der Nierenrinde. Darstellung der Partes rectae von Mittelstücken mit sehr unterschiedlicher Erscheinungsform: Abb. 13a mit b-Typus, Abb. 13b mit b/c-Typus, Abb. 13c mit d-Typus. Keines dieser unterschiedlichen Habitusbilder ist an sich pathologisch; sie lassen sich vielmehr in wechselnder quantitativer Verteilung in den Präparaten immer finden. In der Umgebung des Mittelstücks von Abb. 13c beginnt sich ein frisches interstitielles Ödem auszubreiten (etwa 650 ×)

der beschriebenen Form experimentell provoziert, indem Endstufen der b-Phase, in welcher der Inhalt binärer Systeme ins Lumen abgegeben wird, labil sind und schnell mit einer apikalen Verquellung des Zellplasmas reagieren. Diese Schlußfolgerung ist wahrscheinlich richtig, weil c-Phasen von PRM vorkommen, welche keine so großen Durchmesser und nur mäßig erweiterte Lumina besitzen, in welchen dünnflüssige Inhaltsmassen sich nachweisen lassen, die mit Chromhämatoxylin und mit Aldehydfuchsin intensiv sich färben, während abgesenkte Apexkuppen kaum mehr binäre Systeme enthalten. In der Labilität von Endstufen der b-Phase findet sich eine plausible Erklärung für den Dualismus im Erscheinungsbild des c-Typus von PRM.

Wenn die PRM, was hin und wieder noch der Fall ist, wie mehr distal gelegene Tubulusabschnitte dilatiert, kann eine Differentialdiagnose gegenüber Teilen des Sammelrohrs schwer und oft nur möglich werden, wenn es gelingt, den Übergang auf den dicken Schleifenschenkel ausfindig zu machen. Die Gegenwart von Cylindermassen irgendwelcher Art, gleichgültig ob hier entstanden oder mehr proximal gebildet, führt sofort zu einer Verquellung des apikalen Zellplasmas und damit zu einer trophischen Störung, der im Epithelgefüge manche Epithelzelle erliegt. Die Gegenwart eines Cylinders genügt schon, um das wunderschöne Gefüge der Mitochondrien in Unordnung geraten zu lassen, und in dilatierten oder auch nur mäßig erweiterten Tubuli ist dieses Mitochondriengefüge empfindlich gestört, indem Mitochondrien granulär zerfallen oder mit benachbarten Mitochondrien verklumpen oder durch kleine Vacuolen, die zwischen Mitochondrien sich bilden, auseinandergetrieben werden, während sie sonst eine überaus strenge und für die PRM typische Palisadenstellung innehalten (s. Abb. 14b, verschiedene Querschnitte einer PRM).

Der Abbau nekrotischer Zellen erfolgt sehr schnell, zum Teil noch innerhalb des Epithelverbandes; und was von ihnen ins Lumen gelangt, ist ein kleiner, sehr pyknotischer Zellkernrest, der in einem merkwürdigen Gegensatz zur sonst so feinen Zellkernarchitektur in diesem Tubulusabschnitt steht. Umgekehrt sind diese stark pyknotischen Zellkernreste für die Herkunft aus der PRM typisch, so daß man nekrotische Zellen mit diesen Eigenheiten sofort zu lokalisieren vermag, selbst wenn man ihnen weit distal im Sammelrohrsystem begegnen sollte. Bei einzelnen Tieren sind derartige Reste von Zellkernen noch am 2. und 3. Tag im Lumen von PRM zu finden; Lücken im Epithel, die durch Herausmausern nekrotischer Zellen entstanden sind, werden durch Zusammenrücken benachbarter Zellen geschlossen; regenerative Mitosen sind nur ganz gelegentlich zu beobachten (K 10./13. 6.).

Schleifenstückabschnitt des Nephrons. Der Übergang von der PRM auf den *dicken Schenkel* (= di. S.) des Schleifenstücks erfolgt in beobacht-

baren Fällen ohne Zwischenphasen abrupt. Die Gesamthöhe des Epithels nimmt schlagartig auf etwa die Hälfte ab — vgl. Abb. 14a mit Abb. 14b —, wobei der Zellkern für gewöhnlich nicht mehr in das Beet der ziemlich stark sudanophilen kurzstäbigen Mitochondrien (s. Abb. 14a) einsinkt, sondern darüber schwebt und, weil ein apikales Zellplasmafeld auch nicht mehr besteht, stark ins Lumen vorwölbt (nur auf reinen Querschnitten klar zu erkennen). Dieses ist im allgemeinen von der PRM her schon eng und wird es durch das Vordrängen der großen Zellkerne noch mehr.

Experimentelle Bedingungen ändern die typischen Verhältnisse. Oft macht es Mühe, sich zurechtzufinden. Die Sudanschwarzfärbung ist eine wertvolle Hilfe, auch wenn die stäbigen Mitochondrien granulär verändert werden und ihre Sudanophilie nahezu erlischt und in der Sudanophilie des Zellplasmas untergeht, und sichert die Diagnose, besonders wenn es gelingt, noch den Übergang auf das dünne Schleifenstück zu finden. Der Epithelabtausch erfolgt hier nicht abrupt und vor allem nicht überall auf derselben Höhe des Tubulus, weil sowohl vom dicken wie vom dünnen Schleifenschenkel her die beiden unterschiedlichen Epithelien zungenförmig aneinander vorbei ins Territorium des anderen übergreifen. Dieser Übergang ist am leichtesten am Gefrierschnitt nach einer Sudanschwarzfärbung wegen der Sudanophilie des dicken Schleifenschenkels oder aber nach einer Mitochondriendarstellung aufzufinden (s. Abb. 14b, Mitte), während es für gewöhnlich ungemein schwer fallen kann, diese Stellen zu finden. Im Anschluß an den dünnen Schleifenabschnitt ist das Lumen öfter merklich erweitert, führt flockigen bis blasigen Inhalt, hin und wieder Erythrocyten, ferner homogene Cylinder; das Epithel kann deutliche Druckspuren zeigen, wobei vor allem das Mitochondriengefüge zu Schaden kommt, indem es seiner schönen Anordnung verlustig geht und Mitochondrien selber aus der kurzstäbigen Form in unregelmäßig granuläre Formen sich umwandeln; außerdem verlieren sie ihre Sudanophilie, und es vermindert sich auch die Sudanophilie des Zellplasmas; das Zellplasma zeigt Entmischungsvorgänge und kann grob vacuolisieren.

Der *dünne Schleifenschenkel* (= dü. S.) ist gekennzeichnet durch sein eigentümlich flaches Epithel mit weit vorspringenden flachellyptischen Zellkernen. Ihm fehlen im proximalen Abschnitt Mitochondrien, welche spärlich kurz distal vor dem Übergang auf den dicken Schleifenschenkel auftreten und ganz peripher in die abgeflachten Zellen verlagert sind. Perinucleär finden sich in jeder Zelle einige im Externum durch Sudanschwarz gut darstellbare binäre Systeme oder Golgikörper, die in enggestellten dü. S. vor allem in mehrtägigen Versuchen ein fahlgelbes bis bräunliches Pigment speichern. Das Lumen kann verengt wie erweitert sein. Weite Lumina sind entweder leer, wobei das begrenzende Epithel

trotzdem Kompressionserscheinungen zeigt, oder führen kräftige Cylinder oder auch (sozusagen als fixiert gebliebener Ausdruck einer zuvor bestandenen lamellären Strömung) konzentrisch geschichtete Cylinder, oder auch nur lockere, flockig ausgefällte Inhaltsmassen; Drucknekrosen

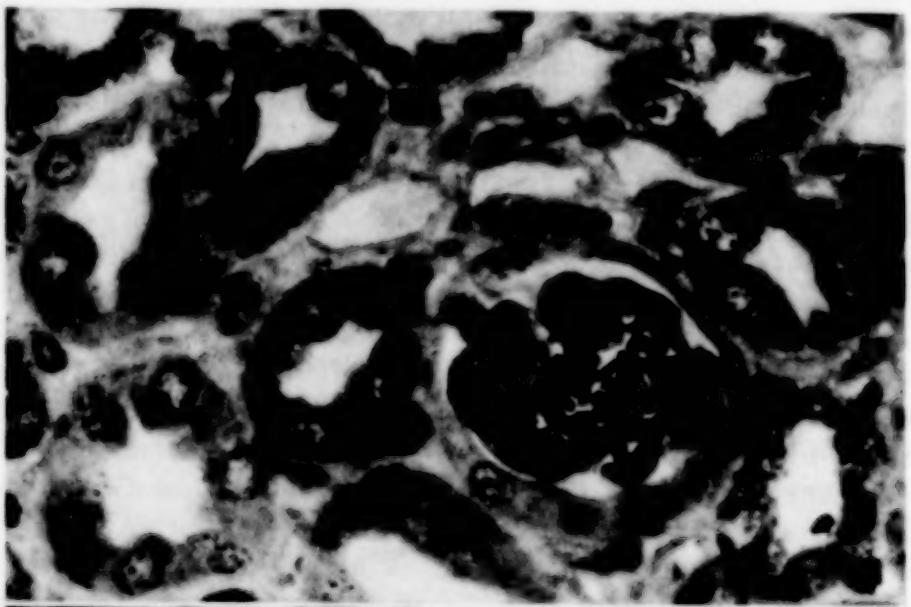


Abb. 14a

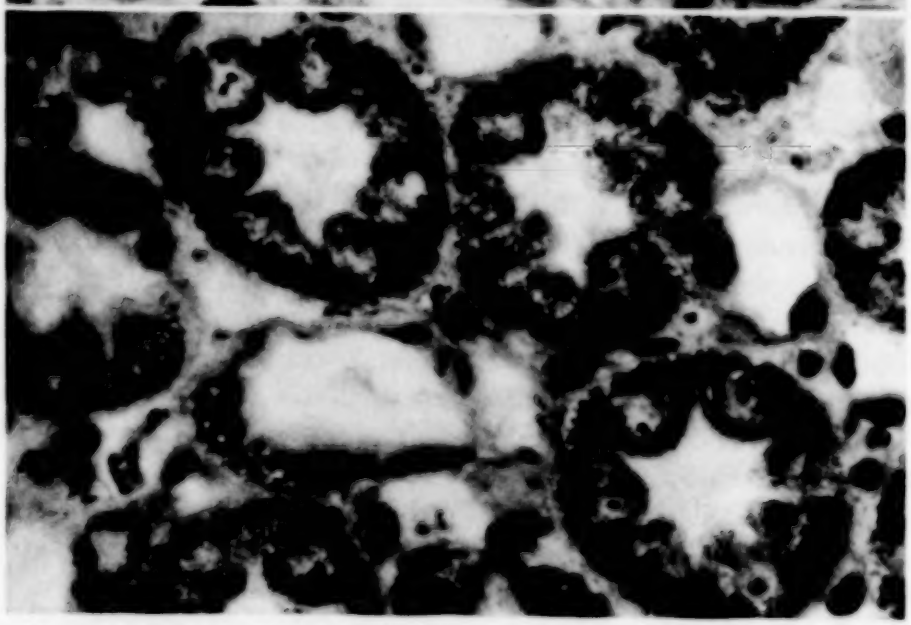


Abb. 14b

Abb. 14a—d. K 22./23. 6.; K 14./16. 6.; K 27. 7.; K 5./7. Zur Differentialdiagnose von dickem Schleifenabschnitt (Abb. 14a) und PRM (Abb. 14b) einerseits und PCM (Abb. 14c, 14d rechts) und PCH (Abb. 14d links) andererseits auf Grund der Mitochondrien. In Abb. 14a verschleiert die leicht schräg zur Tubulusachse erfolgte Schnittführung etwas die im Text (S. 121) beschriebene Topographie von Mitochondrien und Zellkern. In Abb. 14b ist außer der PRM auch ein dilatierter Übergang vom dünnen auf den dicken Schleifenabschnitt getroffen; die Erweiterung hat indessen bereits zu Störungen im Mitochondriengefüge infolge der einsetzenden Vacuolisierung geführt. Im Phasenkontrastbild von Abb. 14d (links) ist der Schnitt durch eine PCH (C/D-Typus) mit Abb. 16c zu vergleichen (a und b: 600×; c: 560×; d: 1300×)

im Epithel sind nicht selten. Enggestellte Lumina sind meistens leer; sie können aber auch weichballigen Inhalt führen, wie er in gleicher Form im Lumen von B- und C-Typen des überstehenden

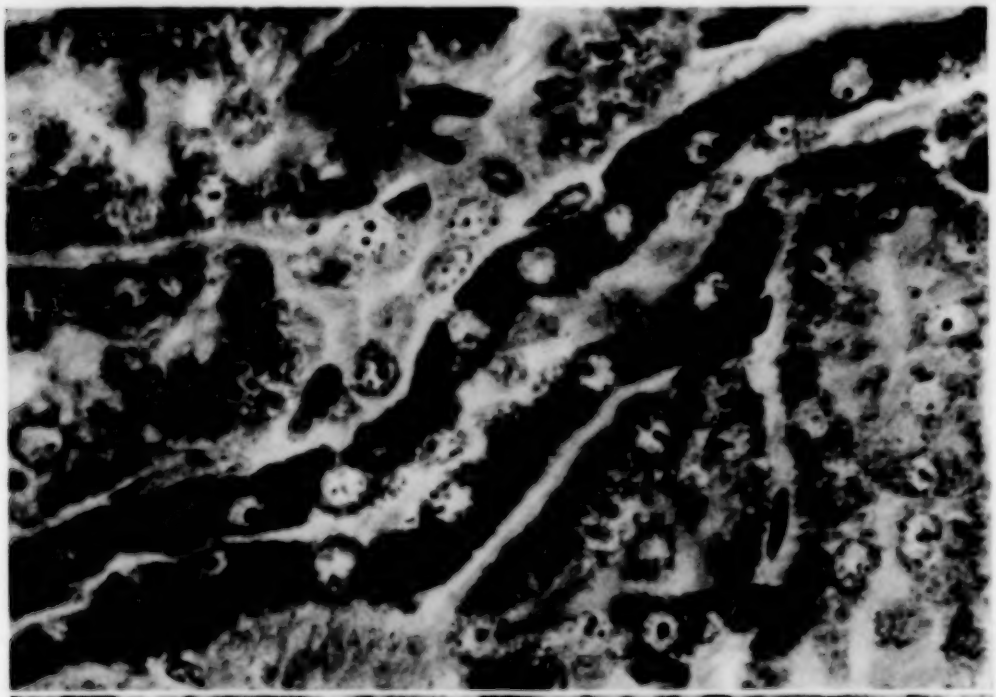


Abb. 14 c

Abb. 14 d

Hauptstücks und im Kapselraum von Glomeruli angetroffen wird, an die solche Hauptstücke anschließen.

Der Übergang vom dünnen Schleifenschenkel auf die Pars recta des Hauptstücks ist nicht leicht aufzufinden. In allen zu beobachtenden Fällen erfolgt dieser Übergang nicht so plötzlich wie der Übergang vom dicken Schleifenschenkel auf die Pars recta des Mittelstücks. Über eine kurze Wegstrecke sind vielmehr Epithelzellen des Schleifenepithels und

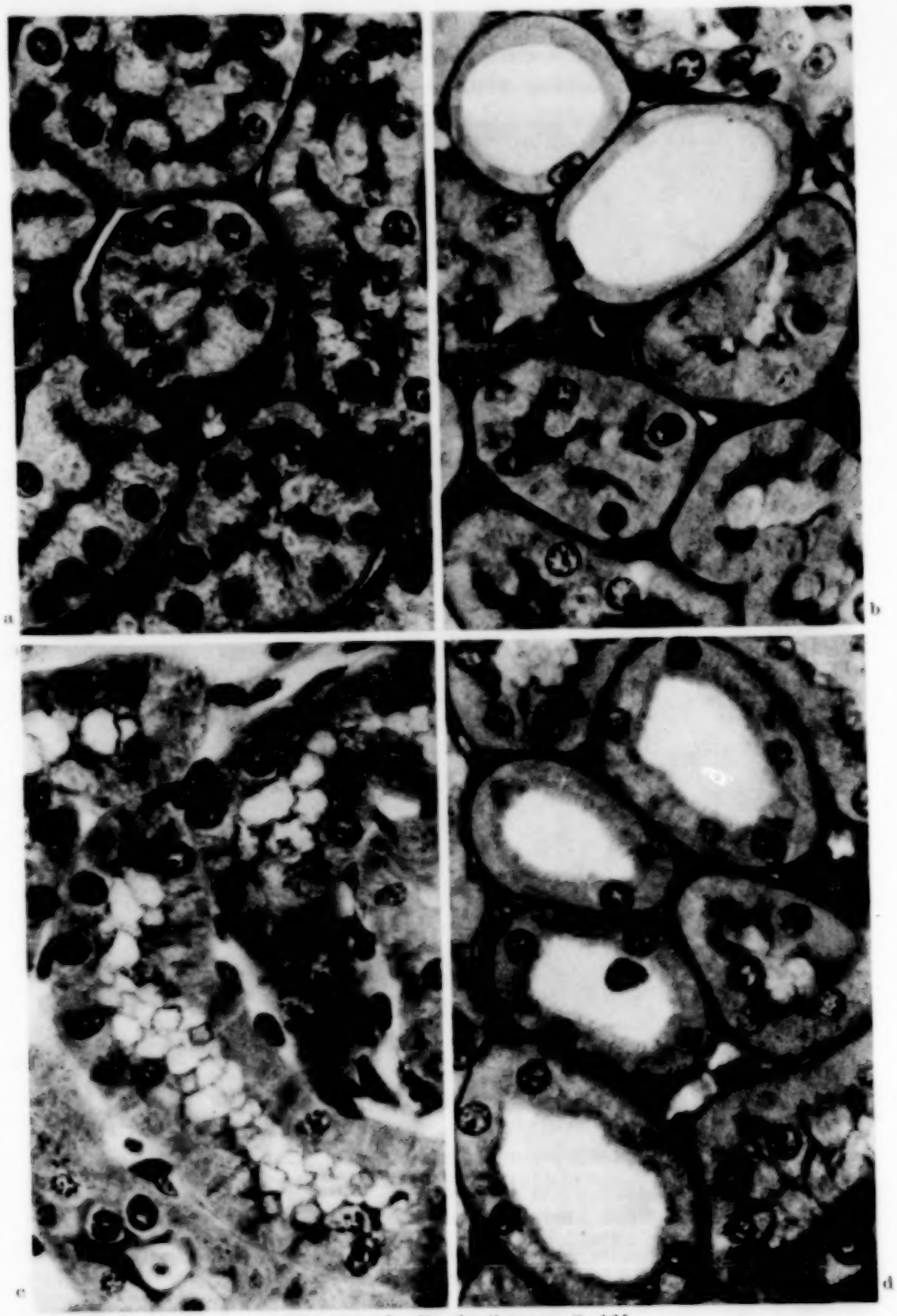


Abb. 15 a—d. Beschreibung s. S. 125

Epithelzellen des Hauptstücks in wechselnder Menge untereinander vermengt, bis schließlich distal Epithelzellen des dünnen Schleifenabschnitts und proximal Epithelzellen des Hauptstücks überwiegen. Das Lumen der anschließenden Pars recta des Hauptstücks ist meistens eng.

Auffallend ist es, wie im Feld eines interstitiellen Ödems dünne Schleifenabschnitte durch eine Art hyaliner Nekrose zugrunde gehen, wobei die Basalmembran verquillt, das Epithel nekrotisiert, sich unter Umständen von der Basalmembran ablöst und zuweilen in einer gallertigen Inhaltsmasse frei flottiert, wie das in ähnlicher Weise auch Endothel in Blutcapillaren tun kann.

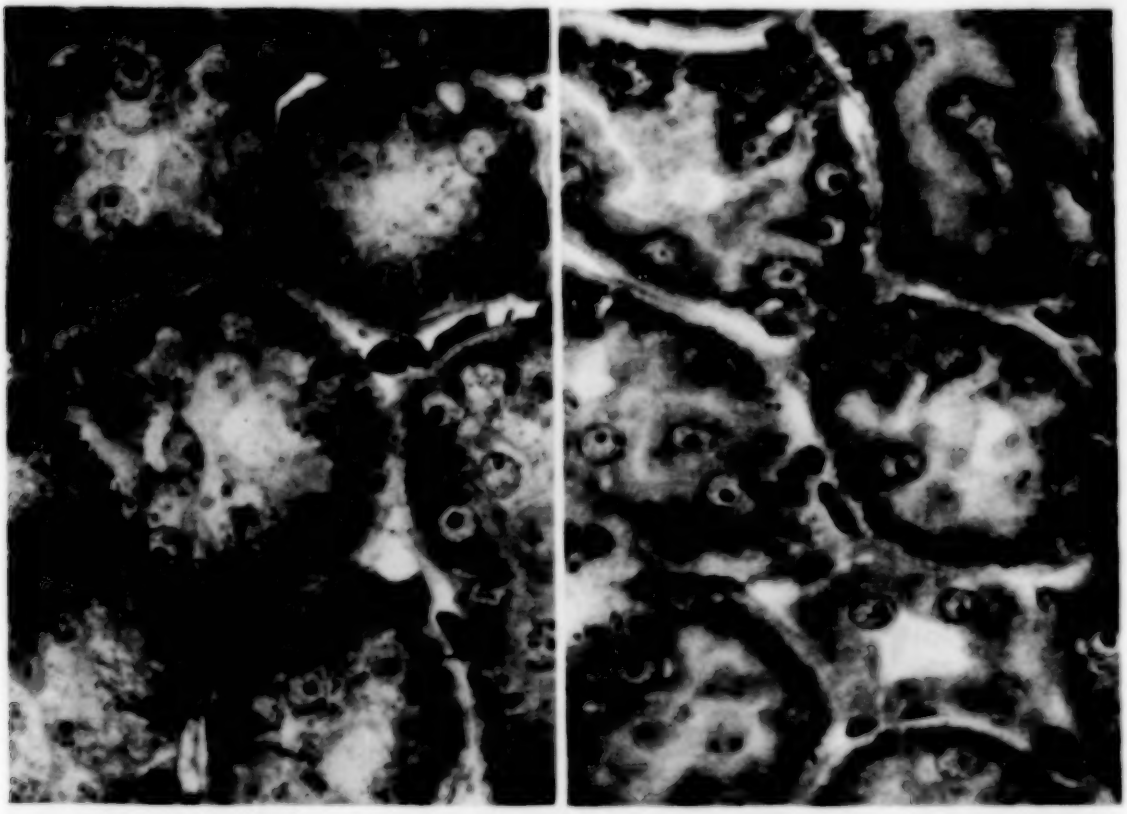
Der Hauptstückabschnitt des Nephrons. Der Hauptstückabschnitt ist in der *Pars recta* (PRH) wie in der *Pars contorta* (PCH) typisiert (Huber 1956, 1957). Wir wollen um der Übersicht willen diese Typen mit ihren tubulären und cellulären Merkmalen nochmals zusammenstellen.

Der *A-Typus* hat einen verhältnismäßig kleinen Durchmesser, ein auf den Durchmesser bezogen ziemlich hohes Epithel, ein Lumen, das erheblich eng und meistens ohne nachweisbaren Inhalt ist; der Bürstensaum ist wohlausgebildet und gut darstellbar; an den Epithelzellen bildet sich ein kuppenförmiger Apexbereich (s. Abb. 17a, b) aus, der in seinem Zellplasma „granuläres" Material aufnimmt; dieses „granuläre" Material ist in Tat und Wahrheit nicht granulär sondern binär gebaut, d. h. jedes „Granulum" besteht aus einem System von Internum und Externum, und ist sehr zahlreich und befindet sich in unmittelbarer Zellkernnähe subnucleär, paranucleär und supranucleär, die Größe der binären Systeme nimmt in derselben Reihenfolge zu; die Mitochondrien sind in der Mantelzone der Epithelzelle mäßig lange Stäbchen, welche den Zellkern umgeben und im Zellplasma auf einer Höhe zwischen Kernäquator und oberem Kernpol enden. Der *B-Typus* (s. Abb. 15a) weist einen vergrößerten, meist sogar sehr großen Durchmesser auf; das Lumen ist jedoch fast nur capilläres Spaltensystem, das gelegentlich im Aufbrechen begriffen ist; das Epithel ist sehr hoch geworden, weil die Apexkuppen der Epithelzellen sich mächtig vergrößert haben und nun die einzelnen Epithelzellen untereinander wie verzahnt erscheinen lassen; auf der Höhe von apikalen Zellkuppen wird der Bürstensaum meistens unterdrückt, während er an den abhängigen Teilen erhalten bleibt; Mitochondrien behalten ihre typische Lage in der Epithelzelle

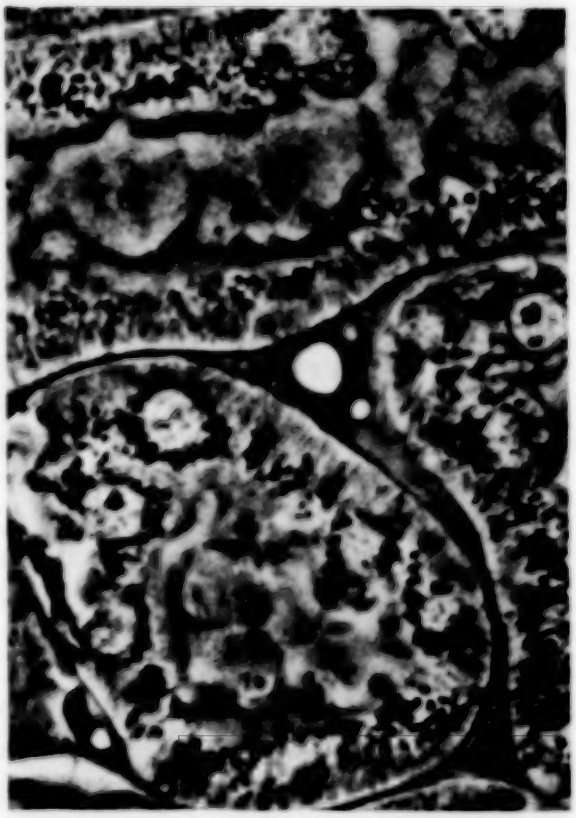
Abb. 15a—d. K 14. 16. 6.; K 27. 7.; K 22. 23. 6. Übersicht über Typen der PCH ohne Anwendung von Sonderfärbungen. Abb. 15a zeigt fast nur B-Typen; Abb. 15b neben 2 Querschnitten durch dilatierte PCM fast nur B/C-Typen; Abb. 15c zeigt einen ziemlich reinen C-Typus und Abb. 15d außer dilatierten D-Typen auch B-Typen. Diese Erscheinungsformen sind an sich ebenfalls nicht pathologisch, sondern funktionell bedingt und können darum von Fall zu Fall in wechselnden Mengenverhältnissen vorliegen, sind aber immer vorhanden (zusammen mit einem A-Typus, der in Abb. 17a und b nach einer Chromhämatoxylinfärbung dargestellt ist) (etwa 590 ×)

und ihre Stellung zum Zellkern, erfahren aber eine Längenzunahme und reichen nun im apikalen Zellplasma bis auf die Höhe des oberen Kernpols; die vergrößerten binären Systeme beginnen im Apexraum zu zerstreuen und sich entweder in Vacuolen umzubauen oder in der äußersten Zellplasmaschicht unter der erhaltenbleibenden Bürstensaumplatte anzusammeln und eine ebenfalls durchgehende Platte zu bilden, in welcher alle Externa dem Lumen zugekehrt, die Interna dem Zellinneren zugewandt sind; im spärlichen Lumen sind, oft wie ein Ausguß des Lumens, „Gomori"-positive Substanzen und Lipoidstoffe und zwischen ihnen nicht selten binäre Systeme nachzuweisen. Der *C-Typus* (s. Abb. 15c) mit ziemlich großem bis sehr großen Durchmesser besitzt ein Lumen, das sich ausweitet; dieses Lumen führt obligat Inhaltsstoffe in Form balliger Massen, welche dem Glomerulus entstammen und von Lipoidstoffen gleicher Herkunft umhüllt sind; die Begrenzung des Lumens ist unregelmäßig, indem Zellkuppen, welche in ihrem Zellplasma Vacuolen ausgebildet haben, ins Lumen „abtropfen", wobei Vacuolen mitsamt dem umgebenden Zellplasma abgetrennt werden; „granuläres" Material wird für gewöhnlich nicht mehr angetroffen; die Mitochondrien sind in ihrer typischen topographischen Lage noch länger geworden, überragen den Zellkern um ein Beträchtliches und neigen über ihm ein wenig gegen die Zellachse zusammen. Der *D-Typus* (s. Abb. 15d) weist im allgemeinen noch einen großen Durchmesser auf; sein Lumen ist sehr weit und kann spärliche Inhaltsstoffe führen; die Lumenbegrenzung beginnt auszuglätten, der Bürstensaum bildet sich neu, wird hoch und sehr gut darstellbar; das Epithel hingegen wird niedrig, oft sogar flach; in Epithelzellen bildet sich neues Granulamaterial lateral vom Zellkern; die Mitochondrien sind verkürzt und erreichen kaum mehr die Äquatorhöhe des Zellkerns. D_a- und A_d-Typen sind Übergangsformen zwischen A und D, die unter experimentellen Bedingungen häufig granulalos bleiben und auch in anderer Hinsicht modifiziert sind.

Diese Typen finden sich in den Grundzügen auch im jetzigen Schnittmaterial, wenn auch mit Modifikationen in der einen oder anderen Richtung. Die Modifikationen (z. B. Abb. 16b, 17c und d, zum Teil auch 17a) lassen erkennen, daß wahrscheinlich eine Reihe von Funktionscyclen unter erschwerten Bedingungen über die Tubuli hinweggegangen sind und in gewissen Abnutzungserscheinungen Spuren hinterlassen haben (in gleicher Richtung weist übrigens die Tatsache, daß in der PRH und PCH im Epithel eines D-Typus, das wie atrophisch erscheint, am Übergang vom ersten auf den zweiten Tag regenerative Mitosen auftreten können, was angesichts der Seltenheit von Mitosen in Nieren erwachsener Tiere auffällt; wir haben das erwartet, weil nach einem Streß wie der einseitigen Nephrektomie dasselbe eintritt und weil im Fall der Masughi-Nephritis, wo im Hauptstück scheinbar alles drunter



a b



c

Abb. 16a—c. Zur Differentialdiagnose binärer Systeme. K 14./16. 6.; K 22./23. 6.; K 5. 7. Typisches Verhalten von Mitochondrien in der PCH (C/D-Typus) nach Färbung mit Cu-Hämatoxylin (Abb. 16a; sehr weich kopiert) und ungefärbt unter dem Phasenkontrastmikroskop (Abb. 16c). Gewöhnliche Mitochondriendarstellungsverfahren sind nicht imstande, Mitochondrienkörper und Mitochondrienprodukte, die sich im Bereich apikaler Mitochondrienenden ablösen, voneinander zu trennen. Aldehydfuchsin und Chromhämatoxylin färben hingegen im allgemeinen nur diese Produkte, nicht aber ihren Träger, das Mitochondrium. Das Phasenkontrastmikroskop zeigt bei sorgfältiger Abgleichung der Brechungsindices beides. Abb. 16b zeigt abgekugelte, basal in Epithelzellen gelegene „Zollinger"-Mitochondrien; und aus dem Vergleich von Abb. 16b mit Abb. 16c ergibt sich, daß „Zollinger"-Mitochondrien, die zur Hauptsache basal in Zellen zusammenzuliegen kommen, und binäre Systeme, die an den apikalen Enden von Mitochondrien phasengekoppelt sich bilden, durch unterschiedliche topographische Lage in der Zelle und durch ein verschiedenartiges färberisches Verhalten differente Dinge sind (a u. b: 590 ×, c: 900 ×)

und drüber gegangen ist, Mitosen in unvorstellbarer Zahl auftreten können). Grundsätzlich lassen sich alle diese Modifikationen auf einen *intermediären C/D-Typus* (s. Abb. 16c) zurückführen, wenn man weiß, daß dieser die *erste Restitutionsphase in einem normalen Funktionscyclus* darstellt und über den D- und den A-Typus in eine Phase neuer Aktivität einbiegt. Dieser C/D-Typus ist der Beobachtung lange entgangen, weil er bis jetzt nur unter dem Phasenkontrastmikroskop und mit den beiden Färbungen nach Gomori mit Sicherheit sich hat nachweisen lassen und weil er wahrscheinlich eine sehr schnell durchlaufene Phase im ganzen Geschehen darstellt und unter normalen Verhältnissen darum nur selten gehäuft angetroffen werden kann. Unter abweichenden Verhältnissen mag das sehr wohl der Fall sein; so zeigt K 26./27. 7. (12 Std, sauer), wo die Urinproduktion während der 12stündigen Versuchsdauer deutlich gedrückt ist, in der PCH gerade diesen C/D-Typus auffällig, selbst wenn er mengenmäßig noch immer hinter den anderen Typen zurücksteht; auch K 5./7. 7. (2mal 24 Std, alkalisiert) zeigt diesen Typus stärker vertreten, allerdings aus Gründen, die nicht durchschaubar sind (bei der Sektion des Tieres fand sich in der Bauchhöhle ein saures Exsudat ohne Zellen und Bakterien nebst einigen derben Lymphknoten im Darmmeso; die histologisch-cytologische Untersuchung hat im Bereich von Nierenkelch und Nierenpyramiden ein äußerlich unscheinbares Tumorgewebe mit infiltrierendem Wachstum und zahlreichen, darunter auch atypischen Mitosen aufgedeckt). C-Typus und D-Typus sind in ihrem tubulären Verhalten weitgehend ähnlich, gegensätzlich jedoch im Hinblick auf Mitochondrien und „granuläres" Material: der C-Typus besitzt lange fadenförmige Mitochondrien, während „granuläres" Material ihm völlig oder fast völlig mangelt; den D-Typus hingegen kennzeichnet das Vorhandensein verkürzter Mitochondrien und einer Menge „granulären" Materials. Der C/D-Typus vereinigt diese Gegensätze: seine an und für sich langen Mitochondrienfilamente verdicken sich gegen das apikale Ende keulenförmig; hier entstehen (s. Abb. 16c und 14d links) durch einen in den Einzelheiten noch nicht geklärten Vorgang eigenartig schalige Gebilde mit veränderter Lichtbrechung (wodurch der Nachweis unter dem Phasenkontrastmikroskop leicht fällt) und veränderter Färbbarkeit (sie färben sich im Gegensatz zum Mitochondrium, ihrem Mutterboden, mit Chromhämatoxylin und Aldehydfuchsin); aus den schaligen Gebilden, welche von Mitochondrien sich ablösen und diese verkürzen, entstehen durch Kontraktion die „granulären" Elemente des normalen D- und A-Typus (s. Abb. 17a, b), welche durch die Golgimethoden mit Ag und Os imprägniert werden, wie übrigens die schaligen Gebilde auch. Diese Teilvorgänge sind fein aufeinander abgestimmt, so daß es verwunderlich wäre, wenn dieses Zusammenspiel in jedem Fall zustande käme. Es klappt damit aber nicht immer. Das Studium möglicher Fehl-

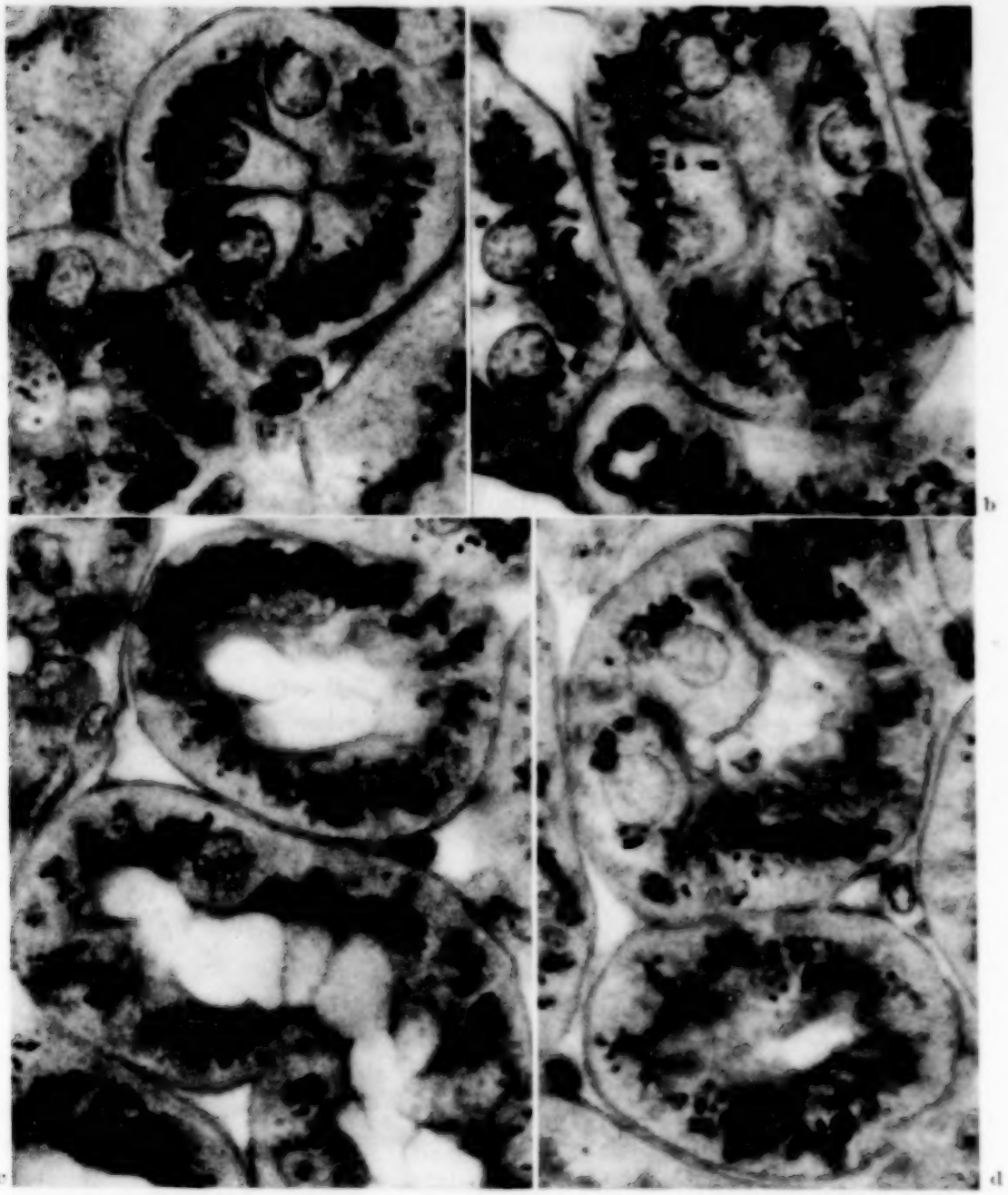
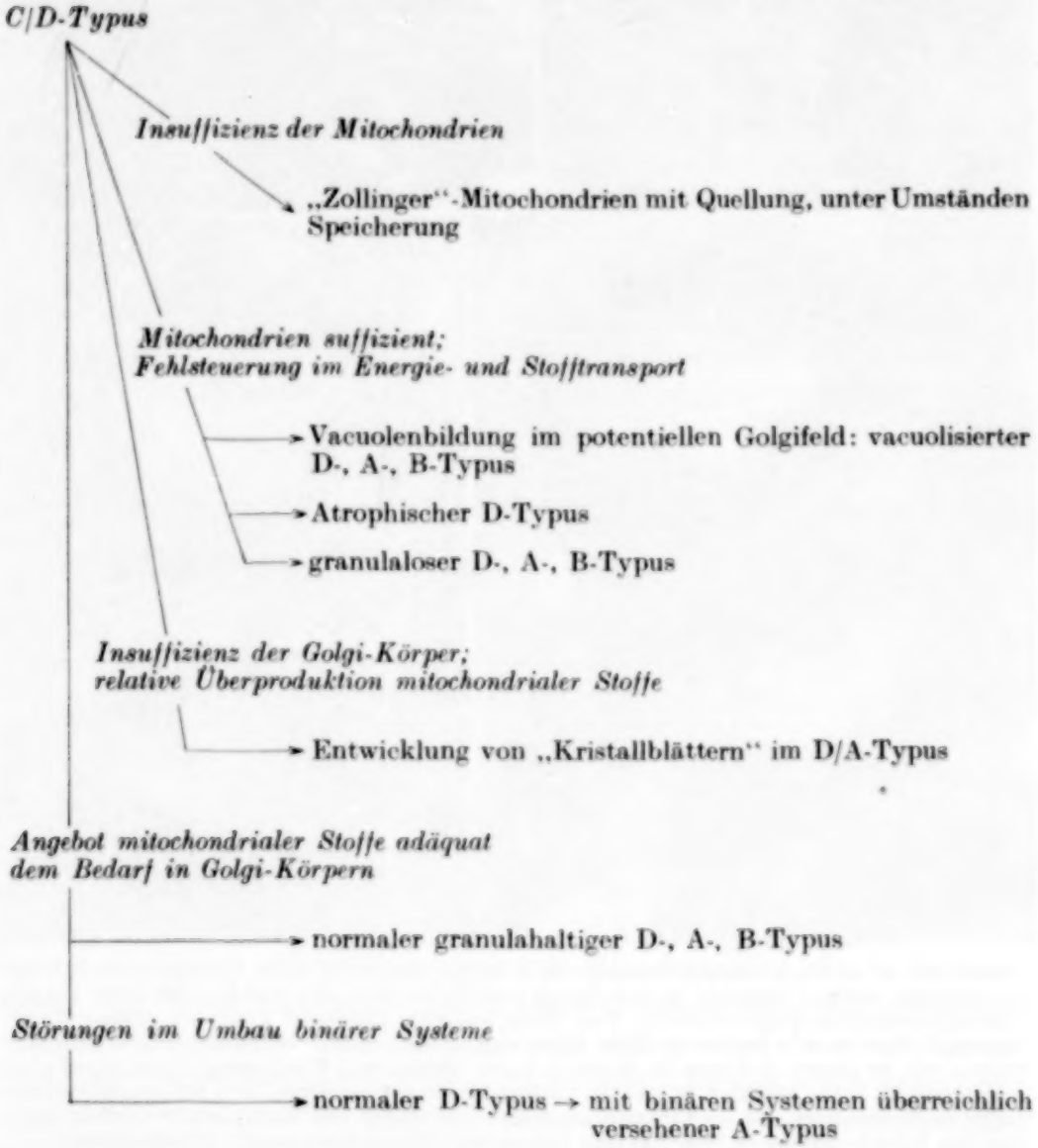


Abb. 17a—d. K 27. 7. Binäre Systeme in A-Typen von PCH (Abb. 17a und b) und Fehlentwicklung binärer Systeme in D/A-Typen von PCH (Abb. 17c und d). Färbung mittels Chromhämatoxylin nach GOMORI. Von Mitochondrien abgelöste Produkte bilden binäre Systeme. In Abb. 17a und b ist diese Entwicklung ungestört verlaufen: binäre Systeme finden sich in diesen A-Typen in üblicher Lage, Menge und Verteilung. In Abb. 17c ist der untere Tubulus, ein D/A-Typus, an binären Systemen verarmt, weil die Mitochondrien insuffizient sind; im oberen Tubulus hingegen vermögen sich gebildete Produkte nicht von den Mitochondrien zu lösen, so daß nun durch Chromhämatoxylin Mitochondrien vergröbert und verklumpt innerhalb ihrer Logen (d. h. innerhalb der „Compartments" von SJÖSTRAND) zur Darstellung kommen. In Abb. 17d liegt eine besondere Störung vor: die Entwicklung binärer Systeme ist aus einem undurchsichtigen Grunde unterbunden, und an ihrer statt bildet sich im Zellplasma eine förmliche „Kristallplatte" aus. Einen besonderen Hinweis verdient in Abb. 17b das am unteren Bildrand gelegene, verengte Vas afferens zu einem Glomerulus, mit dem großen Zellkern einer glatten Muskelfaser (etwa 1100 ×)

leistungen bringt erst ein Verständnis dafür auf, was für eine zentrale Rolle dem C/D-Typus schon im normalen Geschehen zukommt und wie er aus dieser Schlüsselstellung heraus zum Ausgangspunkt für eine Reihe mehr oder weniger pathologischer Modifikationen wird. Für eine Anzahl häufiger vorkommender Fälle ist das in Tabelle 1 zusammengestellt und man wird gut daran tun, sich das vor Augen zu halten, wenn von modifizierten Typen der PRH und PCH die Rede sein wird.

Tabelle 1. *C/D-Typus und die sich aus ihm ergebenden Modifikationen*



Es tritt vor allem der D-Typus in verschiedenen Abarten auf. Er ist in der PRH und PCH ziemlich häufig dilatiert, wobei der am meisten distal und unmittelbar vor dem Übergang auf den dünnen Schleifen-

abschnitt gelegene Teil der PRH kaum sich erweitert. Unter den dilatierten Typen befindet sich auch der „Zollinger"-Typus, der kein granuläres Material enthält, während die Mitochondrien ihrer typischen Form verlustig gegangen sind und in mehr oder weniger dichte, basal verlagerte „Sphäroide" sich umgewandelt haben (s. Abb. 16b). Unter den D-Typen, aber auch noch D/A-Typen mit sehr stark erweitertem Lumen befinden sich jene PRH und PCH mit nachweisbarer Hämaturie, in denen bei prallvollem Lumen Epithel und Bürstensaum tadellos erhalten sind, und finden sich jene anderen mit einem scheinbar atrophischen Epithel, in welchem plötzlich Mitosen auftreten. Ein modifizierter D-Typus ist auch jener, der bei intakten Mitochondrien granulalos bleibt oder wo im potentiellen Golgifeld (z. B. in Abb. 16a, rechts oben) durch Entmischungserscheinungen im Grundplasma Vacuolen auftreten, welche durch ihre Größe selbst den Zellkern nach dem Lumen oder ins Lumen zu verdrängen vermögen; und einen Fall für sich stellen bestimmte D- und A-Typen dar, in welchen von intakten Mitochondrien gelieferte Substanzen keine Verwendung mehr finden und in Form eigenartig wellig verbogener „Kristallblätter" (s. Abb. 17d) frei im lateralen oder auch basalen Zellplasma abgelagert werden; während aber der granulalose oder vacuolisierte D-Typus in den entsprechenden A-Typus und B-Typus umzubauen vermag, sind B-Typen mit eingelagerten „Kristallblättern" nicht anzutreffen. Der A- und B-Typus stellt auch die Fälle mit pyknotischen Zellkernen oder nekrotischen Zellen; diese Fälle sind nicht häufig, und es scheint, daß der Hauptstückabschnitt im ganzen Tubularapparat vor Nekrosen am meisten geschützt sei. Besondere Fälle liegen auch vor, wenn am 2. Tag im Granulamaterial eines modifizierten D-, A- und B-Typus fahlgelbes bis deutlich braunes Pigment sich einzulagern beginnt, wobei in den betroffenen Granula die PAS-Reaktion erlischt, während die Anfärbbarkeit mit Toluidinblau sich verstärkt und im Farbton deutlich nach Schwarz verlagert.

Lumen und Lumeninhalt verhalten sich vielfach anders als typenmäßig. Von D- und D/A-Typen, deren Lumen infolge einer Hämaturie mit Erythrocyten prall erfüllt ist, war bereits die Rede. B- und C-Typen können Inhaltsmassen aufweisen, welche mit beiden Färbungen von Gomori äußerst stark sich anzufärben vermögen und als solche auch schon im Glomerulus im Kapselraum (s. Abb. 20) angesammelt oder zwischen den Schlingen verteilt anzutreffen sind. Nekrotische Zellen kommen vereinzelt im Lumen von B-Typen vor, so daß sich in diesen Fällen Befunde im Epithel und im Lumen ergänzen. Eine Besonderheit zeigt unter Umständen der Übergang vom Glomerulus auf den Halsteil der PCH: während wir fast in allen Fällen, die wir im Verlaufe der Jahre beobachten konnten, das Epithel des Hauptstücks um einige Zellen in den Kapselraum des Glomerulus haben hinübergreifen und dann dem

Parietalblatt weichen sehen, finden wir bei angesäuerten Tieren in D-Typen, die in Richtung des „Zollinger"-Typus oder auch eines vacuolisierten Typus modifiziert sind, ziemlich häufig den Halsteil der PCH ein ganzes Stück weit verändert und von gleichem flachen Aussehen wie das Parietalblatt des Glomerulus, während wir den A-, B-, C-, C/D- und auch den normalen D-Typus niemals so haben auftreten sehen.

Wie die tabellarische Zusammenstellung Seite 138/139 zeigt, ist die Typenverteilung in beiden Abschnitten des Hauptstücks gleichläufig; eine Ausnahme macht K 24./27. 5. (3mal 24 Std. angesäuert), wo die PRH der PCH wesentlich vorausläuft, und K 5./7. 7. (2mal 24 Std), wo die PRH der PCH merklich nachhinkt. Die Typenverteilung im Hauptstück geht aber auch befriedigend mit der Typenverteilung im Mittelstück kongruent, so daß man annehmen darf, daß hier wie dort Typen mit gleicher Bezeichnung gleichen oder ähnlichen Phasen entsprechen, obwohl das nicht unbedingt der Fall sein müßte. Die Typenverteilung in beiden Abschnitten des Nephrons deckt sich in der Mehrzahl der Fälle auch mit Blasenbefunden bei der Sektion der Tiere, obwohl auf diese Befunde kein allzu großes Gewicht gelegt werden kann, weil Kaninchen in der Harnabgabe unberechenbar sind und weil in Langzeitversuchen nach Entfernung des Blasenkatheters die Harnmenge in der Blase darum keinen unbedingten Maßstab mehr für die unmittelbar vorausgegangene Harnproduktion darstellt.

c) Glomerularapparat

Wie am Tubularapparat haben wir auch im Hinblick auf den Glomerularapparat zusammengetragen, was in den Versuchen an Befunden gemeinsam aufzutreten pflegt oder auch als durchgehende Linie sichtbar wird. Das ist im Glomerulus viel schwieriger, weil ständig sehr verschiedene Faktoren, die zum Teil auseinanderweichen, im Auge zu behalten sind.

So wird z. B. die unterschiedliche Größe, die unterschiedliche Beschaffenheit, der unterschiedliche Bau von Glomeruli den Untersucher bei der Durchmusterung von Schnitten immer wieder in Erstaunen setzen (s. Abb. 18—23). Die Größe kann von Versuchstier zu Versuchstier stark schwanken und sogar in derselben Niere unterschiedlich sich verhalten (selbst wenn Randschnitte durch Glomeruli unberücksichtigt bleiben). Wohl besteht ein gewisser Zusammenhang mit der jeweiligen Durchblutungsgröße; oft genug bestimmen aber andere Faktoren, die sich nicht auf denselben Nenner bringen lassen, Größe und Aussehen von Glomeruli. Zum normalen Bild von Glomeruli gehört es, daß das Schlingenkonvolut den Kapselraum mehr oder weniger gleichmäßig und ohne alles Gedränge erfüllt, wobei der Linienfluß in Kapsel und Schlingenkonvolut weich und glatt und ohne jede Gespanntheit ist (s. Abb. 18); Abweichungen erwecken sofort Verdacht, daß mit dem

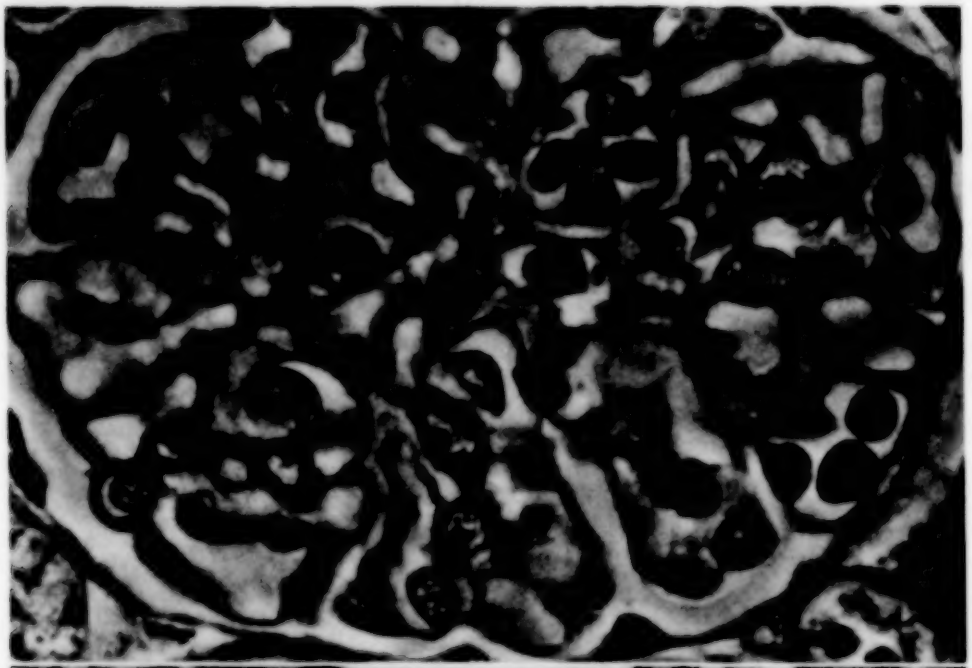


Abb. 18

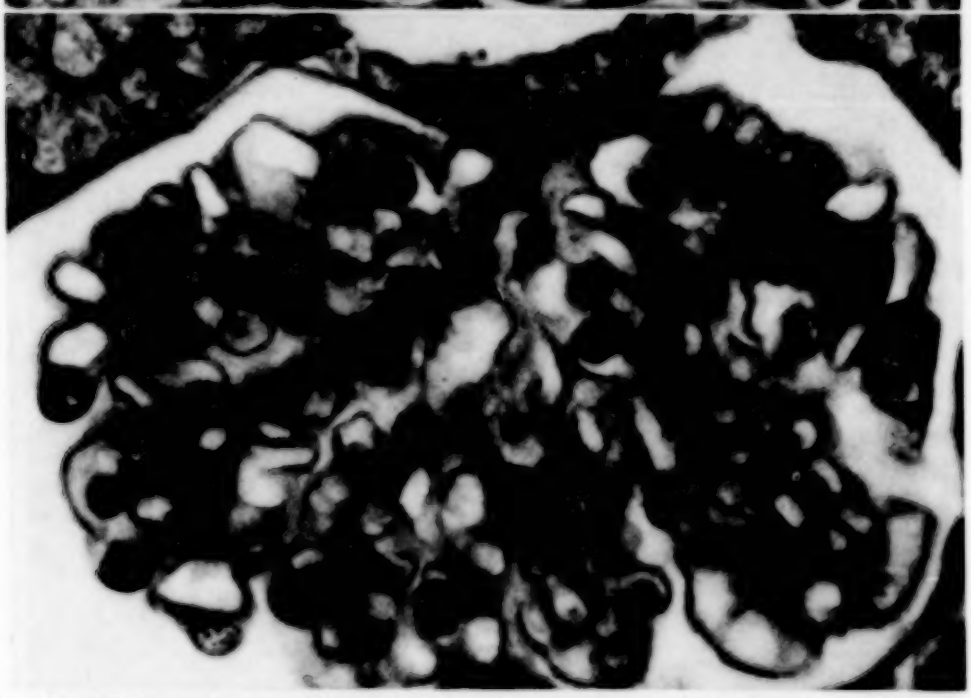


Abb. 19

Abb. 18. K 27. 7. Paramedian geführter, ungefärbter Schnitt durch einen Glomerulus geringer Größe unter dem Phasenkontrastmikroskop. Die Aufgliederung in Schlingen ist sehr klar; und da und dort ist auch eine Läppchengliederung angedeutet. Das Lumen der Schlingen erweist sich als relativ zu weit; die Durchblutungsgröße ist eher etwas zu gering, obwohl in einzelnen Schlingen Erythrocyten in mehrfacher Zahl zu sehen sind. Der Kapselraum ist nicht erweitert sondern entspricht dem, was man für gewöhnlich anzutreffen vermag (etwa 950 ×)

Abb. 19. K 22./23. 6. Paramedianer Schnitt durch einen Glomerulus mittlerer Größe. Der Schnitt tritt durch das juxtaglomeruläre Zellpolster (= Zellhaufe von GOORMAGTIGH) und trifft auch die sehr flache Macula densa einer unförmig dilatierten PMM. Der Kapselraum ist stark erweitert; wahrscheinlich ist das Schlingenkonvolut ohne wesentliche Schrumpfung an Ort und Stelle verblieben; was im erweiterten Kapselraum vorhanden gewesen sein kann, ist nicht mehr feststellbar. Die Glomerulusschlingen sind blutleer, wohl auch etwas zusammengesunken, und das tragende Gewebe scheint etwas verdichtet zu sein. Im Vergleich zu Abb. 21 ist das juxtaglomeruläre Zellpolster merklich gestaucht, was ja am Übergangsort zwischen dilatierter PMM und dilatiertem Kapselraum verständlich wird (etwa 710 ×)

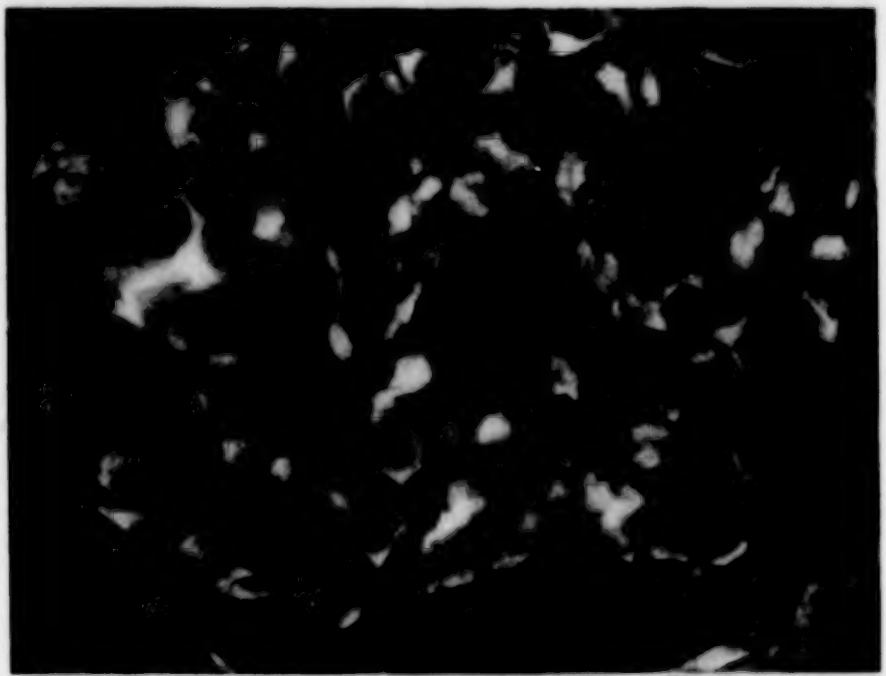


Abb. 20

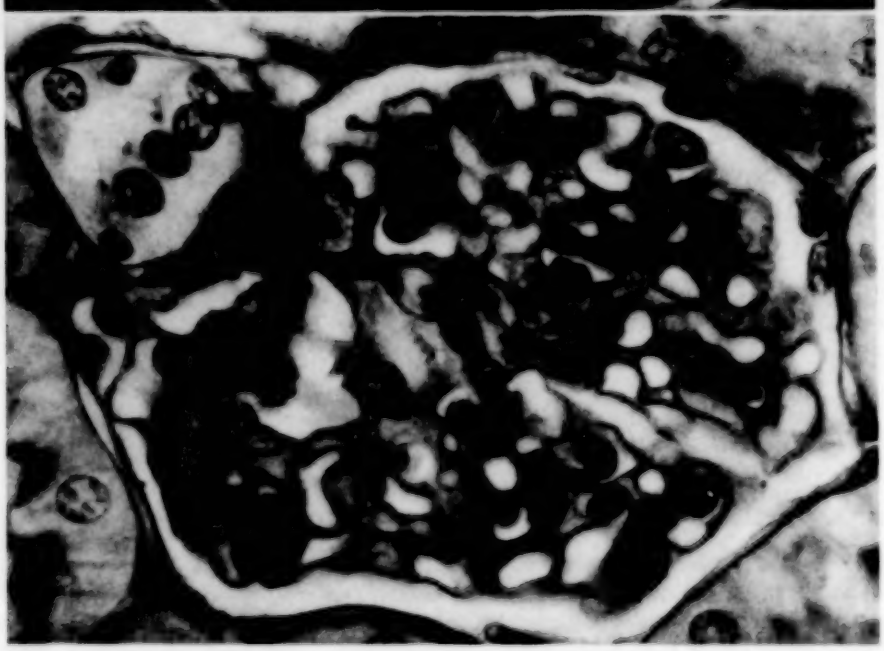


Abb. 21

Abb. 20. K 22. 23. 6. Die Situation hat sich grundlegend geändert. Auch hier handelt es sich um einen Glomerulus mittlerer Größe. Jedoch ist der Kapselraum von einer in den Kapselraum ausgeschiedenen Inhaltsmasse, welche sich mit Chromhämatoxylin (aber auch mit Aldehydfuchsin) intensiv färbt, stark aufgetrieben; die Glomerulusschlingen sind dabei dicht aneinandergepreßt, wodurch das Schlingenkonvolut sein dichtes Aussehen erhält. Die Schlingen selber sind kaum durchblutet, und die Schlingenwandung erweist sich bei genauer Prüfung da und dort verdichtet (etwa 710 ×)

Abb. 21. K 14./16. 6. Glomerulus eher geringer Größe im Zusammenhang mit dem Zellhaufen von Goormaghtigh und der Macula densa des zugehörigen Mittelstücks (PMM). PAS-Reaktion; die Basalmembran der Glomerulusschlingen sowie die Kapselwand sind dadurch deutlich hervorgehoben. Schlingen zeigen eine gewisse Starre und sind zum Teil auch etwas erweitert, an einigen Stellen auch etwas verdickt, so daß Doppelkonturen sich abzuzeichnen beginnen. Die PMM ist relativ eng, das Lumen klein; die Macula densa sehr kräftig ausgebildet (etwa 710 ×)

Abb. 22

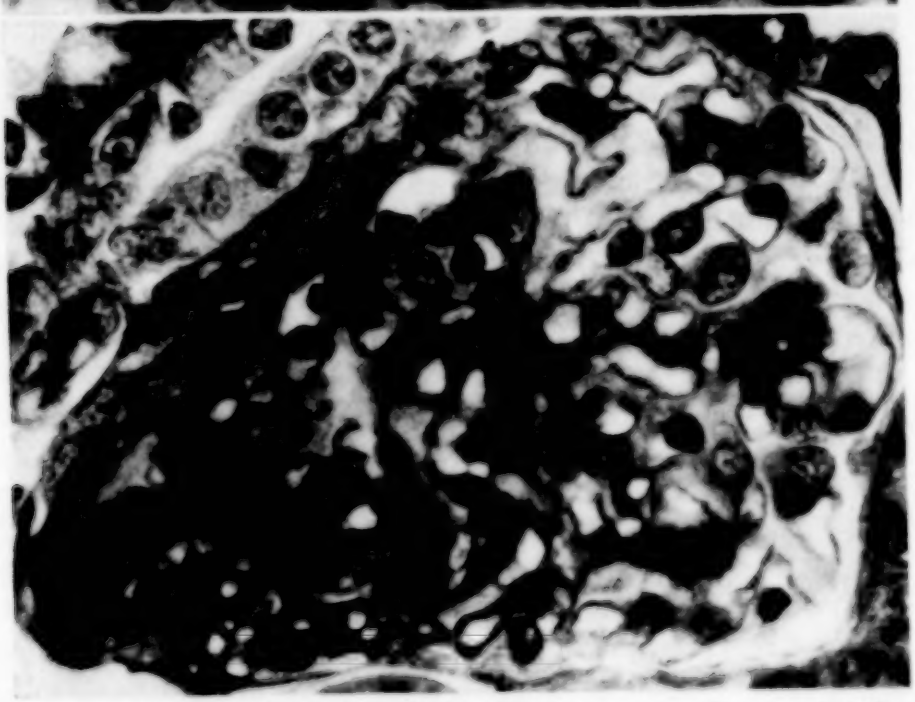


Abb. 23

Abb. 22. K 22./23. 6. Glomerulus mittlerer Größe in paramedianer Schnittlage. Auch dieser Glomerulus ist kaum durchblutet. Dabei ist das Lumen der Schlingen fast durchwegs eng. Das Zwischengewebe aber erscheint verdichtet und wie gequollen: es liegt ein Ödem des Glomerulus vor (etwa 710 ×)

Abb. 23. K 27. 7. Glomerulus mittlerer Größe in fast medianer Schnittlage; Macula densa und der Zellhaufen von GOORMAGHTIGH sind gerade noch in ihren Randteilen vom Schnitt erfaßt, während der Harnpol nicht getroffen worden ist. Der Glomerulus zeigt sektorweise andersartige Durchblutungsverhältnisse. In der rechten Bildhälfte sind Glomerulusschlingen kaum durchblutet, jedoch dilatiert, während in der linken Hälfte das Bild einer Stase vorliegt. Dieses Verhalten eines Glomerulus ist nicht selten, läßt sich photographisch aber nicht sehr gut festhalten; auch in dieser Aufnahme sind die sich ergebenden Hell-Dunkel-Kontraste nicht befriedigend wiederzugeben (etwa 710×)

betreffenden Glomerulus etwas nicht stimmt. Große, vor allem sehr große Glomeruli finden sich fühlbar in der Minderzahl; sie sind vielfach gebläht, indem entweder der Kapselraum allein sich erweitert, während das Schlingenkonvolut am ursprünglichen Ort verharrt (s. Abb. 19) und der Zwischenraum mit Inhaltsstoffen sich füllt, oder das Schlingenkonvolut wird „nachgesogen", wobei die Schlingen gesamthaft oder in größeren oder kleineren Gruppen oder auch nur in einzelnen Schlingen dilatieren und in den Lumina klaffend offen stehen; wenn dann Veränderungen im Parietalepithel der Kapsel und am Deckblatt und an Basalmembranen von Schlingen hinzukommen, so führt das zu Synechien zwischen Kapselwand und Glomerulusschlingen, ein Zustand, der unter allen Versuchstieren bei K 10./13. 6. (3mal 24 Std. sauer) allein sich eingestellt hat. Während große Glomeruli, die in vielen Fällen gebläht und in den Schlingen dilatiert sind, zahlenmäßig zurücktreten, stellt in der Kategorie mittelgroßer und kleiner Glomeruli, vor allem bei den kleinen Glomeruli, zu der die meisten Glomeruli überhaupt gehören, der „Schrumpftypus" von Glomeruli einen beträchtlichen Teil; wenn auch fast allen Glomeruli beider Kategorien der Eindruck großer Kompaktheit eigen ist, so fallen „Schrumpftypen" doch auf, weil Kapsel und Schlingen zusammenfallen und Kapselumriß und Linienführung im Schlingenkonvolut eigentümlich knitterig sind; dabei erscheint an der Schlingenstruktur das feinere Gefüge verdickt und verklotzt, und im spärlichen Kapselraum treten Erythrocyten für sich oder mit anderen Substanzen zu einer nagelfluhähnlichen Masse verbacken auf — wir haben es in diesem Falle zweifellos mit Glomeruli zu tun, welche die Hämaturie verschuldet haben oder noch verschulden, selbst wenn aus technischen und anderen Gründen die Durchbruchstelle nicht unmittelbar zu finden ist.

Es wurde erwähnt, daß wohl die Glomerulusgröße mit der Durchblutungsgröße in einem gewissen Zusammenhange steht, wenn auch oft andere Faktoren für die Glomerulusgröße stärker bestimmend werden. Wir haben im Hinblick auf die Durchblutungsgröße in Schnitten durch Nieren jedes unserer Versuchstiere wahllos zwischen 150 und 300 Glomeruli ausgezählt, den Prozentsatz gut durchbluteter (G) ,mitteldurchbluteter (M) und schwach- oder gar nicht durchbluteter (S) Glomeruli ermittelt und ihre Verteilungsquote mit einem Kurzsymbol bezeichnet. So besagt das Kurzsymbol SMG durch die Reihenfolge der Buchstaben, daß schwachdurchblutete Glomeruli die Mehrheit ausmachen, 50% aber nicht überschreiten, weil sonst das Symbol in S > MG verändert werden müßte, besagt aber durch die Großbezeichnung „G" auch, daß gutdurchblutete Glomeruli noch mit über 10% vertreten sind, weil eine Bezeichnung mit dem entsprechenden kleinen Buchstaben einen Prozentsatz unter 10% ergäbe. Es fällt nun auf, wie oft in den jetzigen Versuchen das Symbol SMG in verschiedenen Variationen S > MG oder

SMg wiederkehrt (s. Tabelle 2); einzig bei K 24./27. 5. (3mal 24 Std, sauer) stoßen wir auf das Symbol GMs. Es liegt also nicht an der Methodik, welche durchaus imstande wäre, die Verhältnisse in groben Umrissen richtig wiederzugeben, sondern am Material. Wir werden darauf zurückkommen.

Die Aufstellung der Symbole berücksichtigt die Gesamtdurchblutung in Glomeruli, nicht aber die Durchblutung von Glomerulusteilen, von Schlingengruppen oder einzelnen Schlingen. Und gerade hier im einzelnen Glomerulus, in der letzten Instanz, stoßen wir auf Eigenarten in der Durchblutung, welche stutzig machen, weil Teile anders als das Ganze sich verhalten (s. Abb. 23) und wir nicht wissen, wie das Zusammenspiel gesteuert wird. An und für sich wäre es logisch anzunehmen, die Durchblutung eines Glomerulus würde von seinem Vas afferens aus geregelt. Für die grobe Regulierung ist das bestimmt der Fall. Die feine Regulierung dürfte jedoch im Bereiche der einzelnen Schlingen vorgenommen werden, indem solche sich öffnen und schließen. Der Aufbau des Schlingenkonvoluts im Kaninchen-Glomerulus aus einzelnen Läppchen mit angeschlossenen Schlingen prädestiniert für ein solches Verhalten. Anders wäre es nicht verständlich, wieso im Glomerulus unter Umständen ein recht erheblicher Unterschied in der Durchblutung verschiedener Läppchen oder Läppchenteile oder einzelner Schlingen zu beobachten ist, wieso erweiterte Schlingen mit Zeichen einer Stase neben kollabierten Schlingen liegen, die für keinen Erythrocyten mehr passierbar sind, wieso Schlingen mit prächtig geordnetem Erythrocyten-Durchgang neben Schlingen mit klaffenden Lumen zu liegen kommen, in denen wohl eine Menge Erythrocyten Platz finden würde, in denen aber keine Erythrocyten nachweisbar sind, wieso Schlingen oder Gruppen von Schlingen ödematös verändert sein können und andere Schlingen desselben Läppchens keine Spur derartiger Veränderungen aufweisen. Die Frage nach Kurzschlußverbindungen an der Basis von Schlingen, welche Vas afferens und Vas efferens unter Umgehung der Schlinge miteinander in Verbindung setzen, stellt sich kategorisch, weil ihr Vorhandensein den Schlüssel für all das Beschriebene abgeben würde; aber gerade darüber geben die Präparate keinen Aufschluß. In diesem Zusammenhang muß nun freilich auch an die Möglichkeit einer inneren Steuerung gedacht werden, wenn man an die engen Beziehungen zwischen dem an den Schlingenwurzeln liegenden Goormaghtighschen Zellhaufen (= juxtaglomeruläre Zellen anderer Autoren) und der anliegenden Macula densa des Mittelstücks denkt (s. Abb. 19—21), die durch nichts als die Basalmembranen voneinander getrennt sind, wobei — rein hypothetisch! — im Goormaghtighschen Zellhaufen, der so konstant an den Wurzeln der Glomerulusschlingen liegt, daß man sich wundert, ein Steuerorgan vorliegen könnte, welches

Tabelle 2

	K 26./27. 7. 12 Std, sauer, partieller Shunt und partielle Stase	*K 19./20. 7.* 24 Std, sauer, partielle Stase	*K 14./16. 6.* 48 Std, sauer, starker partieller Shunt
Interstitium			
Ödem	MS, MR	beginnend, M, MR	fleckig, M, MR, MS
Capillaren	N	Z, Mi	N, Mi
Schleife	N		N
Sammelrohrsystem			
DP und SS	(c), Z, N	(c) (z)	(c), Z, Z_c, (e), Mi
PS	DIL, C, Z_c, N, (e)	($\bar{c}$) ($\bar{z}$)	DIL, C, ($\bar{Z}$), (e), N
IS und VS	DIL, C, Z^c, N	dil, z, n	DIL, C, Z, N, atr. Ep.
Mittelstück			
PCM	dil, (c), Z, (atr. Ep.)	(dil), L/l, C, Z, e, (atr. Ep.)	dil bis DIL, leer, atr. Ep.
PMM	dil, C, N, L/l	l/L; Inhalt gomori-positiv	dil, l > L, Z
PRM	*b > c/d > a*	*bc > d > (a)* C, N, Inhalt gomori-positiv	*d > c* (ab) c, L > l, (c)
Schleifenstück			
dicker Teil	l > L, Epithel hoch	l > L, (c), e	L > l; flockiger bis balliger Inhalt
dünner Teil	l > L; in L Druckspuren, C	l > L, C	l > L; in L Druckspuren; in l Pigment
Hauptstück			
PRH	*AB > CD*; A: übergroße binäre Systeme; C: dil	Mitosen: PRH, PCH. *ABCD*; D: A, B: Pigment; D, dil, Zollinger, Hämaturie	*A > BCD*; D: dil mit Cyl.; D/A: Pigment. Mitochondrien überall granulär
PCH	$B_0AC/D(D)$; C: dil; B: balliger Inhalt; A, B: Cylinder	*BACD*; D, A, B: Pigment; D: Hämaturie	*A > B > CD*; D: dil, Vacuolen; D/A: Pigment. Mitochondrien überall stäbig
Glomerulus			
Durchblutung	SMg, Hämaturie	SMg, Hämaturie	S > MG
Größe	kl > g; g öfter dil	kl > g; g öfter dil	kl > g; g dil
Einzelschlingen	teilweise ödematös	starre Schlingen	z. T. ödematös, z. T. verdichtet
Kapsel		verdichtet	verdichtet
Vas afferens	verengt	verengt; e-Zellen	verengt; e-Zellen
Granulocyten	viele		viele

M: Nierenmark; MR: Mark-Rindengrenze; MS: Markstrahlbereich; N: Epithel-(Endothel-)Nekrose; Z: Zellnekrosen; Z_c: Zellcylinder; ($\bar{c}$), (c), c, C: Cylinder in zunehmender Menge; Mi: Mitosen; (dil), dil, DIL: in zunehmendem Ausmaß dilatiert; e: Erythrocyten = Hämaturie; L > l, L > l, L/l oder L ~ l: Verhältnis von Tubuli mit weitem Lumen zu Tubuli mit engem Lumen; PCM: Mittelstück, Pars contorta; PMM: Mittelstück, Pars macularis; PRM: Mittelstück, Pars recta; PRH: Hauptstück, Pars recta; PCH: Hauptstück, Pars contorta; VS: Verbindungsstück,

Tabelle 2

K 10./13. 6. 72 Std, sauer, partieller Shunt	*K 21./27. 6.* 72 Std, sauer, partielle Stase	*K 22./23. 6.* 24 Std, alkalisch-funktioneller Shunt	*K 5./7. 7.* 48 Std, alkalisch-partieller Shunt, partielle Stase
feinfleckig, M, MS, MR N N	feinfleckig, MR N N	feinfleckig, MS, MR Z, dil N, Gel	feinfleckig, MS N N
DIL, (c), Z, (e), Mi DIL, c, Z_c, N, Mi dil, Z, (n), Mi	($\bar{c}$) ($\bar{z}$) (dil), Z, N, (e), Mi dil, Z, (n), Mi	(c), z, e dil, c, Z, N DIL, C, Z, N	(c), Z, e (c), z, e (c), ($\bar{z}$)
DIL, leer, N, atr. Ep. dil, L > l, leer, Mi *cd > a(ab)* (dil), Z, Mi	dil, (c), z, atr. Ep. l > L *db > ca* d: dil, Mitochondrien granulär	DIL, L≫l, C, Z, N l ≫ L, (e), (z) *cd > a* (b) (c), Z, e	l > L, leer, (z) Kuppensekretion l ≫ L, (c) *cd > b*(a)
dil, (z), atr. Ep. l > L, NN (großer Teil durch Ödem zerstört)	dil, lockeres Coagulum und Z im Lu l > L, c bis C, N	l > L, e, C l ≈ L; in L: n und c; in l: ballige Inhaltsstoffe	L ≫ l, e: in L granuläre, in l stäbige Mitochondrien L ≫ l; in L abgeflachtes Epithel; in l ballige Inhaltsstoffe, N
CD_0BA; B, C: gomoripositiver Inhalt, B: Z; D: Zollinger. Mi *CD_cBA*; B, C: gomoripositiver Inhalt, Z in Lumen und Epithel. Mi	*DCBA*; C, D: dil, flockiger Inhalt, Zollinger *BCDA*; D/A: DIL, Hämaturie	*BA > C > D*; D/A: vacuolisiert; D: dil, N, Z; B: balliger Inhalt *AB > CD*; D: dil mit Z und N; B: balliger Inhalt	*BC > DA*; B; C, C/D: balliger Inhalt; D/A: vacuolisiert, Zellkernpyknosen in B. Mi *CD > BA*; B: pyknotische Zellkerne; C, C/D: balliger Inhalt; D/A: vacuolisiert. Mi
SMg m > g; g dil Synechien verdichtet verengt, N, e-Zellen viele	GMS g > kl z. T. ödematös verdichtet	SMG m z. T. ödematös verengt viele	SMg kl ≫ g z. T. ödematös verengt

hier zum Sammelrohrsystem gezählt; IS: Initiales Sammelrohr; PS: Primäres Sammelrohr; SS: Sekundäres Sammelrohr; DP: Ductuli papillares, mit den SS zusammengelegt; cd > a(b): Beispiel für eine Typenverteilung in der PRM; CD > BA: Beispiel für eine Typenverteilung in der PRH oder PCH; SMg: Symbol für die Durchblutungsgröße von Glomeruli, wobei schwach durchblutete (S) mittelstark (M) durchblutete überwiegen und gut durchblutete den Wert von 10% nicht erreichen (g); kl ≫ g: kleine Glomeruli überwiegen zahlenmäßig große Glomeruli sehr stark.

in der so nahen Macula densa des Mittelstücks seinen „Fühler" besäße, um die Zusammensetzung des von der betreffenden Arbeitseinheit (glomerulärer und tubulärer Teil des Nephrons) produzierten Harns zu kontrollieren, auf dem Wege von Lokalhormonen aber für eben diese Arbeitseinheit die Durchblutungsgröße zu regeln imstande wäre; bei der Empfindlichkeit von Glomerulusschlingen auf Fremdstoffe — Betupfen eines Glomerulus mit körperfremder Eiweißlösung vermag Glomerulusschlingen für Stunden außer Zirkulation zu setzen — erscheint das nicht abwegig. Damit zeigt sich das Problem von Blutleere und Blutfülle im Glomerulus und seinen Teilbereichen in einem anderen Lichte. Wie oft sehen wir Glomeruli wenig oder gar nicht durchblutet, selbst wenn wir im Kapselraum Produkte eines Filtrationsvorgangs finden (s. Abb. 20), selbst wenn der zugehörige Tubularapparat noch in voller Aktivität sich befinden muß; wie oft finden wir umgekehrt den Glomerulus stark durchblutet, während wir den zugehörigen Tubularapparat als inaktiv, noch als inaktiv, beurteilen müssen. . Wenn wir wissen, daß entgegen der häufig geäußerten Meinung fast immer nur ein Teil der gesamten Nephronenzahl in Betrieb genommen ist und gegen einen anderen Teil dann ausgewechselt wird, wenn wir wissen, daß der Arbeitscyclus für ein einzelnes Nephron verhältnismäßig kurz ist und unter halbwegs günstigen Umständen etwa eine halbe Stunde dauert (Huber 1956, 1957), so lernen wir in bezug auf den Glomerulus, daß Blutfülle und Blutleere — sofern nicht wir durch unsere Manipulationen auf dem Reflexwege solches verschulden — an diesem Geschehen ebenfalls teilhaben und ein phasisches Geschehen darstellen, das in wechselseitiger Ablösung am Glomerulus rhythmisch sich wiederholt.

Mehrfach war bereits von Stoffen im Kapselraum die Rede, von Stoffen, welche selbst im Lumen bestimmter Hauptstücktypen und noch weiter distal im Tubularapparat aufzufinden sind. Wir finden außer Erythrocyten, über welche bereits abgehandelt ist, auch Stoffe, welche mit den üblichen sauren Farbstoffen sich färben und die PAS-Reaktion geben, zwischen Glomerulusschlingen oder diffus im Kapselraum verteilt, wobei dieser ausgeweitet sein kann; es handelt sich wahrscheinlich um durchgetretenes Eiweiß aus dem Blutplasma, das die PAS-Reaktion ebenfalls gibt. Mit diesen Eiweißstoffen zusammen, aber auch unabhängig von ihnen und in mehr schlieriger Form finden wir zwischen Glomerulusschlingen und im übrigen Kapselraum sudanophile Massen. In mehr balliger Form treten, funktionell streng mit dem B- und C-Typus des Hauptstücks verkoppelt — was übrigens auch von den sudanophilen Massen gilt —, zwischen Glomerulusschlingen und im Kapselraum Substanzen auf, die nach vorausgegangener Trichloressigsäure-Behandlung mit Phloxin leuchtend rot sich färben und damit sehr leicht nachweisbar werden. Als Besonderheit sind Substanzen zu vermerken, welche mit

Chromhämatoxylin, welche mit Aldehydfuchsin zum Teil sehr stark sich färben, welche in eher grobschlieriger Form auftreten, jedoch als dichte, homogene Masse auch den ganzen Kapselraum anzuschoppen imstande sind (s. Abb. 20). Hingegen stehen mit „Zollinger"-Typen von PCH und PRH öfter Glomeruli im Zusammenhang, welche in einem leicht bis stark erweiterten Kapselraum Inhaltsmassen führen, die so substanzarm sind, daß sie fast nur unter dem Phasenkontrastmikroskop einigermaßen deutlich sichtbar werden.

Im Kapselraum treten somit eindeutig Stoffe auf, welche hier ursprünglich nicht zu Hause gewesen sind; von dem einen oder anderen steht fest, daß er aus dem Blutplasma stammt, womit auch für die anderen das gleiche wahrscheinlich wird. Wir müssen fragen, ob wir an den Glomerulusschlingen gewisse Anzeichen finden, die mit dem Durchtritt solcher Stoffe im Zusammenhang stehen. In Gegenwart weichballiger phloxinophiler Stoffe im Lumen des B-Typus und C-Typus von Hauptstücken und im Kapselraum zugehöriger Glomeruli ergeben sich tatsächlich Hinweise für den Stoffdurchtritt durch die Wandungen von Glomerulusschlingen — Glomerulusschlingen färben sich vorwiegend im Bereich ihrer größten Krümmung, also dort, wo sie zutiefst in den Glomerulusraum hineinragen, in allen 3 Schichten (Endothel, Basalmembran, Deckschicht des medialen Kapselepithels) kräftig mit Phloxin bei tadellos erhaltenen Partialstrukturen, wobei vom Lumen der Schlinge bis ins Lumen des Kapselraums aber, wo sofort Substanzballen sichtbar sind, ein zunehmender Gradient der Farbdichte sich einstellt.

Bei einer im Kapselraum nachweisbaren Hämaturie — K 5./7. 7. (2mal 24 Std, alkalisch); K 14./16. 6. (2mal 24 Std, sauer); K 26./27. 7. (12 Std, sauer) — sind diese Schlingenabschnitte ebenfalls verändert; die Partialstrukturen zeigen ein Aussehen, das zuerst wie verwischt und dann vergröbert und verklotzt; die Schlingen fallen zusammen und kontrahieren, der Glomerulusumriß wird kantig und knitterig, weil der Glomerulus in sich zusammensinkt. Solche Schrumpftypen von Glomeruli finden sich in wechselnder Zahl in allen Nieren unserer jetzigen Langzeitversuche selbst dann, wenn im Versuch keine Hämaturie zu beobachten war; und irgendwo im Lumen des Tubularapparats sind in Passage auch immer Erythrocyten anzutreffen.

Schlingenödeme und, als deren Folgeerscheinung, Schlingennekrosen finden sich bei der genauen Untersuchung von Glomeruli nicht selten und in verschiedener Ausdehnung. Im Fall des Schlingenödems, das einzelne Schlingen, Schlingengruppen oder auch größere Teile von Läppchen erfassen kann, beobachten wir bei unveränderten Kernstrukturen die Capillaren erweitert und im Lumen manchmal von einer dichten, gelartigen Substanz erfüllt und angeschoppt, welche einzelne

Erythrocyten wie einbetoniert enthalten kann; Endothel, Basalmembran und Deckblatt der Schlingen sowie das Zwischengewebe beginnen aufzuquellen (s. Abb. 22). Der Übergang in eine Art hyaliner Nekrose ist nicht klar und wird fast nur durch ein Verschwinden der Anfärbbarkeit von Zellkernen und — unter Umständen — durch eine Zunahme in der Anfärbbarkeit des Ganzen mit sauren Farbstoffen bemerkbar.

Große Glomeruli — Glomeruli mittlerer und geringer Größe sind aber nicht ausgeschlossen — zeigen oft das eigentümliche Bild „starrer" Schlingen (s. Abb. 19, 21, 23 rechts): das Schlingenbild ist sehr deutlich, sehr ausgeprägt, fast zu ausgeprägt, der Linienfluß im Schlingenbild gespannt, das Lumen erweitert und kaum durchblutet; die PAS-Reaktion zeigt die Basalmembranen verdichtet und in mehrtägigen Versuchen etwas verdickt, wobei das zugehörige Mesangium auch verdichtet erscheint und eine stärkere Einlagerung von Bindegewebe erkennen läßt. Etwas ähnliches zeigt unter Umständen selbst die Kapselwandung, wo die Basalmembran verdichtet sein kann, gelegentlich aber auch auflockert und schilferig auftritt, wo das Parietalblatt des Kapselepithels ebenfalls verdichtet erscheint und zuweilen hypertrophische Zellkerne enthält. Alles das ist vielleicht Frühzeichen einer Fibrose; eine eigentliche Kapselfibrose gehört jedoch nicht zum Bild (sie findet sich zusammen mit einer massigen Verdickung der Basalmembran im ganzen Tubularapparat nur in jenen Fällen des natürlichen Untergangs von Nephronen, die wir sehr sporadisch in allen Nieren antreffen). Derartige Proliferationsvorgänge führen schließlich zur Ausbildung von Synechien zwischen Parietalblatt und Glomerulusschlingen, auf welche bereits hingewiesen ist.

Glomeruli, welche anscheinend als Ganzes oder in Teilen über längere Zeit nicht durchblutet werden, zeigen als Eigentümlichkeit, daß manche Glomeruli oder ein Teil der nicht mehr durchbluteten Schlingen von Glomeruli durch Granulocyten des neutrophilen Typus, zum Teil aber auch von Monocyten und Mastzellen „befallen" werden; es lassen sich in einem halbwegs medianen Schnitt von 4 μ Dicke unter Umständen bis zu einem Dutzend solcher dem Glomerulus fremder Zellen nachweisen, während man sonst viele Dutzende von Glomeruli an sich passieren lassen kann, ohne im Territorium eines Glomerulus auch nur auf eine einzige derartige Zelle zu stoßen. Es scheint, als ob in solchen Schlingen irgendein Stoff gebildet würde, der fremde Zellen förmlich anlockt. Angesäuerte Tiere sind bevorzugt, selbst wenn sie im Zeitpunkt des Tötens einen alkalischen Harn in der Blase aufzuweisen haben.

Bis jetzt sind Verhältnisse außerhalb von Glomeruli nicht Gegenstand der Betrachtung gewesen. Mit einer Übersicht auf das Vas afferens beginnen wir nun diesen Rahmen zu sprengen und die

Beziehungen des Glomerulus zu seiner näheren Umgebung mitzuberücksichtigen. Das Vas afferens ist es, über welches das Schlingenkonvolut des Glomerulus und mit diesem praktisch der ganze proximale Tubularapparat sein Blut erhält, während die Blutversorgung von distalen Teilen des Tubularapparats noch aus anderen Quellen gespeist wird. Wenn wir feststellen, daß Vasa afferentia oft sternförmig verengt (s. Abb. 17b) und für Erythrocyten kaum passierbar sind, so muß es um die Durchblutung des betreffenden Glomerulus schlecht bestellt sein, wenn man unter Durchblutung die Passage von Erythrocyten versteht; ein Blick auf das Symbol der Glomerulusdurchblutung zeigt gleiches. Damit stehen wir auch vor der gleichen Problematik wie bei der Betrachtung der Durchblutungsverhältnisse in Glomeruli selber. In der Tunica media von Vasa afferentia, meist unmittelbar vor dem Übergang auf das Schlingenkonvolut, ist gar nicht selten die Anwesenheit von Polsterzellen oder e-Zellen festzustellen; der Befund ist auffällig, weil in der Kaninchenniere solche Zellen (selbst bei günstiger Schnittrichtung) im allgemeinen selten sind; wie demnach ihr gehäuftes Auftreten zu werten ist, bleibt unklar. Ähnlich unklar erscheint das Auftreten nekrotischer Zellen in Vasa afferentia bei K 10./13. 6. (3mal 24 Std, sauer), beim gleichen Tier also, das auch Synechien zwischen Schlingen und Kapselwand aufzuweisen hat, das regenerative Mitosen in Blutcapillaren der Rinden-Markgrenze kennt und das in Vasa afferentia mit einer Anhäufung von e-Zellen aufwartet; dieser Fall mit nekrotischen Endothelzellen in Vasa afferentia ist bis jetzt einzig und einer Interpretation unzugänglich.

Schwierig ist es festzustellen, ob in juxtaglomerulären Zellen oder den Zellen des Goormaghtighschen Zellhaufens Strukturen irgendwelche funktionelle Veränderung erfahren und wie weit mögliche Änderungen mit Zuständen im Glomerulus oder im Mittelstück zusammenhängen. Die Schwierigkeiten rühren davon her, daß diese Zellen leicht durch Kunstprodukte entstellt werden, wodurch für diese Zellart der „Störpegel" schnell überschwellig wird. Immerhin scheint es, daß bestimmte Umgebungsveränderungen auch an diesen juxtaglomerulären Zellen (s. Morand 1956) sich auswirken. Bei dilatierten Glomeruli stellt sich nicht nur eine Atypie des Epithels in der Macula densa des zugehörigen Mittelstücks, sondern auch ein weitgehend atrophischer Zustand des Goormaghtighschen Zellhaufens (s. Abb. 19) mit seinen Zellen ein. Gewisse, freilich fast nicht zu definierende Veränderungen finden sich an den juxtaglomerulären Zellen, wenn im Falle etwas ausgedehnterer Schlingenödeme die umgekehrt polarisierten Zellen der Macula densa im basal gelegenen Golgifeld grob vacuolisieren. Wir müssen annehmen, daß sowohl der Goormaghtighsche Zellhaufen wie der Bereich der Maculadensa im Mittelstück zusammen mit dem Schlingenkonvolut des

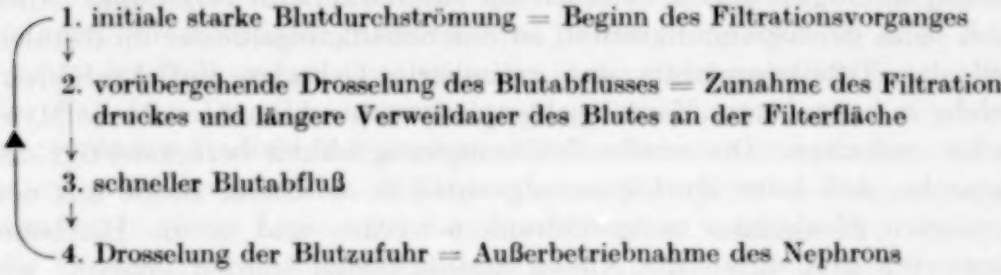
zugehörigen Glomerulus verändert werden, daß darum alle drei zusammen ein korrespondierendes funktionelles System bilden, wie andere solche korrespondierende Systeme je wieder in der PCH und PRH, im dicken Schleifenschenkel und der PRM, in PCM und Verbindungsstück und initialem Sammelrohr und primärem Sammelrohr vorzuliegen scheinen.

d) Durchblutungsverhältnisse von Rinde und Mark mit besonderer Berücksichtigung von „Shunt" und „Stase" im Einzelfall

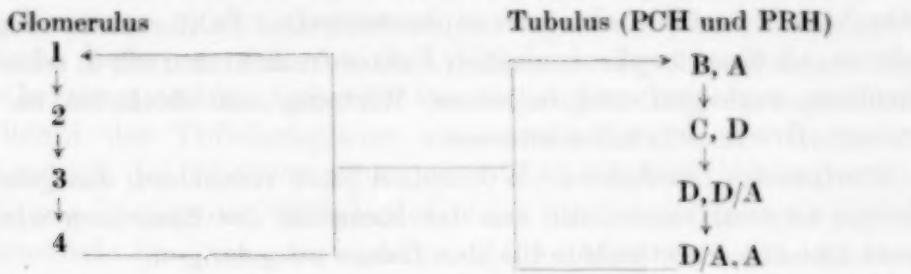
Bei der Betrachtung der Durchblutungsverhältnisse von Rinde und Mark müssen wir versuchen, sorgfältig „Shunt" und „Stase" auseinanderzuhalten. Von „Shunt" im Sinne eines Oxford-Shunts (Trueta et al. 1947) werden wir sprechen, wenn wir die Nierenrinde im allgemeinen und Glomeruli im besonderen wenig oder gar nicht durchblutet finden und dazu noch die Capillaren des Markstrahlgebietes und des rindennahen Markes strotzend mit Blut erfüllt sehen. Ein Voll-Shunt ist verhältnismäßig selten; sein Vorkommen darf aber nicht bestritten werden, wir sind ihm schon mehrmals begegnet. Unter den Nieren der jetzigen Versuche ist aber nicht eine, welche einen vollen Shunt aufwiese; K 14./16. 6. (2mal 24 Std, sauer) kommt einem vollen Shunt noch am nächsten. Nieren mehrerer Tiere — vor allem K 10./13. 6. (3mal 24 Std, sauer), K 22./23. 6. (24 Std, alkalisch) — zeigen Erscheinungen eines partiellen „Shuntes", der sich grobfleckig über die Niere verteilt. Manchmal wird die Diagnose gegenüber einer „Stase" nicht leicht, weil „Stase" und „Shunt" das Merkmal einer guten bis sehr guten Durchblutung der Capillaren im Markstrahl und rindennahen Markgebiet gemeinsam haben; wenn aber gut durchblutete Glomeruli mit erweiterten und prallvollen Schlingen sich finden, wenn in partiell durchbluteten Glomeruli dasselbe der Fall ist, darf die Diagnose „Shunt" entfallen und durch jene einer „Stase" ersetzt werden; sie gibt vielleicht auch die Erklärung, warum Schlingen zum Bersten kommen können. Partielle „Stase" finden wir bei K 24./27. 6. (3mal 24 Std, sauer) und K 19./20. 7. (24 Std, sauer). Schwierigkeiten macht unter Umständen die Interpretation eines partiellen „Shunts" und einer partiellen „Stase" in derselben Niere, was bei K 5./7. 7. (2mal 24 Std, alkalisch) der Fall ist und auch sonst nicht selten sich einstellt: wir müssen uns bewußt sein, daß der Experimentator mit experimentellen Manipulationen an diesen Zustandsbildern vielleicht nicht ganz unschuldig ist, weshalb wir im Gegensatz zu Gruber und Gilgen alles irgendwie Entbehrliche an Versuchsmanipulationen unterließen; in manchen Fällen wird man auch den Verdacht nicht los, daß solche Zustandsbilder noch agonal auf dem Reflexweg sich eingestellt haben könnten. Aber wenn man auch alles das in Rechnung stellt, bleiben immer noch Differenzen zwischen dem Durchblutungszustand eines Glomerulus und dem Funktionszustand des

zugehörigen Tubularapparates, von denen bereits die Rede war, ungeklärt — K 26./27. 7. (12 Std, sauer) — und werden erst beseitigt, wenn man Blutfüllung und Blutleere als Phasen eines Geschehens mit rhythmischem Ablauf am Gefäßteil des Glomerularapparats und des Tubularapparats auffaßt, das durch Eigenreflexe und aufgezwungene Reflexe leicht modifiziert werden kann.

Versucht man Hergang und Ablauf des Geschehens im Sinne einer Arbeitshypothese zu rekonstruieren, so erscheint folgender Ablauf von Teilgeschehen möglich:



Wenn diese Teilvorgänge im Glomerulus mit Phasen im Hauptstückabschnitt in Parallele gesetzt werden — was zuweilen sehr wohl möglich ist —, so käme im „Idealfall" folgende Aufstellung heraus:



Zum Nachweis derartig feiner Zusammenhänge ist freilich unsere Technik noch zu grob, unsere Methodik zu wenig adäquat, sind Störungen durch experimentelle Manipulationen zu groß. Aber die allgemeine Richtung ist gewiesen.

Diskussion der Versuchsergebnisse

Aus den mitgeteilten Befunden geht genügend klar hervor, daß Myoglobin kein „Zuckerwasser für Nephron und Tubularapparat" darstellt, als welches es schon bezeichnet worden ist. Es erweist sich auch in Langzeitversuchen einmal mehr als eine Substanz mit erheblichen nephrotoxischen Eigenschaften.

Freilich deckt sich das Schädigungsmuster aus Modellversuchen mit Myoglobin nicht ganz mit dem Schädigungsmuster, das in untersuchungstechnisch günstig gelagerten Hochspannungsunfällen und mit

einiger Sicherheit bei unseren anderen, dem Hochspannungsunfall nachgeahmten Tierversuchen an Kaninchen zu ermitteln ist. In diesen Tierversuchen ist das Schädigungsmuster weitschichtiger und umfaßt zwei Maxima, das eine im proximalen Abschnitt des Nephrons (Hauptstück und Schleife), das andere ähnlich wie mit Myoglobin in jetzigen Langzeitversuchen in den distalen Teilen des Tubularapparates von der Pars macularis des Mittelstücks abwärts.

Eine Erklärung dieses Unterschiedes ist nicht ganz leicht. Man kann sich auf den Standpunkt stellen, daß es nicht Myoglobin sei, was beim Hochspannungsunfall die Schäden am Tubularapparat verschulde. Aber auch beim Hochspannungsunfall ist das Schädigungsmuster im distalen Teil des Tubularapparats auf granulierte Cylinder zurückzuführen, welche in coagulierter Form spektrophotometrisch nachweisbares Myoglobin enthalten. Die zweite Erklärungsmöglichkeit berücksichtigt die Tatsache, daß beim Hochspannungsunfall noch andere Stoffe aus der zerstörten Muskulatur ausgeschwemmt werden und in die Blutbahn übertreten und durch die Nieren ausgeschieden werden müssen; wir bekämen eine Überlagerung der nephrotoxischen Wirkung von Myoglobin und jener der Begleitstoffe und auf diese Weise erst das Schädigungsmuster am Tubularapparat, wie wir es aus unseren Tierversuchen unter Hochspannung kennen. Wir vertreten die zweite Auffassung und betrachten Myoglobin als einen nephrotoxischen Faktor unter möglichen anderen, als einen nephrotoxischen Faktor freilich, den wir in seiner Ausscheidung verfolgen und in seiner Wirkung nun doch bis zu einem gewissen Grade beurteilen können.

Analyse des Geschehens. Wir wollen jetzt versuchen, das ganze Geschehen zu analysieren, um aus der Kenntnis des Einzelnen wieder zu einem tieferen Verständnis für das Ganze zu gelangen.

Myoglobin, mit einem Viertel des Molekulargewichtes von Hämoglobin, passiert die Filtermembran der Glomerulusschlingen und verändert sie, so daß sie nun auch für andere makromolekulare Stoffe aus dem Blutplasma passierbar wird. Der Abtransport von Myoglobin im Tubularsystem erfolgt im alkalischen Harn in flüssiger Phase, während Myoglobin im sauren Urin coaguliert und nachweislich spätestens im Sammelrohrsystem granulierte Cylinder bildet; wie diese Cylinderbildung erfolgt, ist im einzelnen noch immer nicht klar. Mit dem Durchtritt von Myoglobin wird die Filtermembran auch für andere Eiweißstoffe passierbar; durchgetretene Eiweißkörper coagulieren aber im sauren wie alkalischen Urin; für gewöhnlich geschieht das zuerst im Bereich des Schleifenstücks, und entstandene homogene Cylinder beginnen die mehr distalen Abschnitte des Tubularapparats — PRM, PMM, PCM, Verbindungsstück, initiales Sammelrohr und primäres Sammelrohr — zu füllen; Hauptstück und Kapselraum des Glomerulus

bleiben im allgemeinen unbehelligt. Im Bereich der Vereinigung primärer Sammelrohre zu sekundären Sammelrohren kommt es oft zu Abflußschwierigkeiten für den zähflüssigen Tubulusinhalt, der im Kontakt mit dem Epithel besonders zäh und dicht zu sein scheint (schlauchförmige Cylinder). Die Abflußschwierigkeiten können ihre Ursache in massigen granulierten Cylindern haben, welche im Lumen sekundärer Sammelrohre stecken, oder einfach darauf beruhen, daß die Haftreibung der Cylindermassen an sich groß ist und ein Vorschub darum schwierig wird. So oder anders sind Bedingungen erfüllt, daß mindestens die unmittelbar proximal gelegenen Tubulusabschnitte dilatieren, was vorab in primären Sammelrohren, initialen Sammelrohren, Verbindungsstücken, meist auch noch in der PCM und gelegentlich selbst in der PMM und PRM tatsächlich der Fall ist. Der Binnendruck steigt gefährlich an, und durch ausgesprochenen Radialdruck beginnt sich der Tubulus auszuweiten, wobei es selbst im umgebenden Bindegewebe zu Kompressionserscheinungen kommt; in erster Linie wird das Epithel selber komprimiert, das nun alle Übergänge von leichten Druckspuren am Zellplasma und Zellkern von Zellen über pyknotische Zellkerne und nekrotische Zellen bis zu kleineren oder größeren Epithelstücken aufweist; alle diese lädierten Zellen lösen sich aus dem Epithelverband und vermengen sich mit dem Tubulusinhalt. In sekundären Sammelrohren haben sich zuvor schon gleiche Vorgänge in der Gegenwart granulierter Cylinder abgespielt, nekrotische Zellen werden von den Cylindern aber förmlich aus dem Epithel herausgestrählt. Außer der Vereinigungsstelle primärer Sammelrohre kennt der Tubularapparat als weitere „kritische" Stelle das Schleifenstück des Nephrons: hier setzt nachweislich in vielen Fällen die Bildung homogener Cylinder ein und führt zur Erweiterung des Schleifenstücks im einen oder anderen oder auch in beiden Abschnitten; und wieder können im Epithel Zellnekrosen und Epithelnekrosen sich einstellen. Eine letzte „kritische" Stelle ist schließlich der Kapselraum des Glomerulus selber, der zu dilatieren beginnt, wenn der Ausstoß aus irgendwelchen Gründen mit der Filtrationsrate nicht Schritt zu halten vermag, was ebensogut in einer mechanischen Behinderung wie in einer gestörten Koordination zwischen Glomerulustätigkeit und Tubulustätigkeit begründet sein kann, die sehr fein aufeinander eingespielt sein müssen. Mit solchen dilatierten Glomeruli sind dann nicht selten dilatierte Hauptstücke verbunden; zugleich ist auch die PRM von Mittelstücken dilatiert, so daß man mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen kann, daß in solchen Fällen zusammenhängend Glomerularapparat und Tubularapparat in einem erweiterten Zustand vorliegen (= Hydronephrose der Pathologen).

An dieser Stelle sind Untersuchungen von STAEMMLER (1956) kritisch zu erwähnen, weil sie (wegen einer ganz andersartigen Versuchsanordnung im Tier-

versuch) hinsichtlich Myoglobinausscheidung und Myoglobinschädigung zu falschen Schlußfolgerungen verleiten. Der Autor gelangt denn auch im Hinblick auf die Nierenschädigung durch Myoglobin zu Auffassungen, die nicht unwidersprochen bleiben können. Ein erster Einwand richtet sich gegen die Versuchstechnik: wie Koslowski (1951) ruft Staemmler eine Myoglobinämie durch intramuskuläre Glycerininjektionen hervor, verwendet aber eine 5—6fach größere Glycerinmenge, d. h. eine an und für sich schon hochtoxische und sogar akut tödliche Dosis — die kleinste tödliche Dosis liegt z. B. für Mäuse bei 0,05 cm³ Glycerin subcutan! —, wie das seine Versuche an Goldhamstern und an Ratten selber beweisen. Es ist darum gar nicht mehr unterscheidbar, was Glycerinschädigung, was Myoglobinschädigung sein könnte. Die färberisch als „Myoglobincylinder" bezeichneten Gebilde können ebensogut aus coaguliertem Hämoglobin bestehen; und was von Staemmler als Myoglobin-„Kristalle" bezeichnet wird, dürfte kaum Myoglobin sein, weil Myoglobin nur sehr schwer auskristallisiert! Aus seinen Versuchen sind wir ferner weder über die Mengen an Myoglobin, die durch die Nieren ausgeschieden werden, noch über die Geschwindigkeit des Durchtritts durch den Tubularapparat, noch über die p_H-Verhältnisse im Harn orientiert, die ja für die Ausscheidung von Myoglobin so wichtig sind. Wenn Staemmler gewisse Gefäßreaktionen in Richtung eines Nieren-Shunt und einer dadurch bedingten Ischämie beim Zustandekommen der Myoglobinschädigung in den Vordergrund stellt, so beobachten wir ähnliches, jedoch niemals in der ersten Phase des Myoglobindurchtrittes. Schon aus rein zeitlichen Gründen kommt die Störung der Nierendurchblutung als Ursache der im Tubularapparat auftretenden Nekrosen nicht in Frage, wie der verfolgte Ablauf im cytologischen Schädigungsmuster genau und eindeutig zeigt. Daß Myoglobin gegenüber Hämoglobin im Hinblick auf seine nephrotoxische Wirkung ganz anders und viel toxischer sich verhält, dürfte dem Autor bekannt sein.

Außer diesen Einwendungen gegen die Versuche, ihre Planung und Durchführung ergeben sich Einwendungen gegen die Interpretation, und Unklarheiten bestehen vor allem hinsichtlich des Inhalts einiger Abbildungen und dem begleitenden Text. In Abb. 4, S. 254, werden abgebildete Tubuli als „Markkanälchen" bezeichnet; es handelt sich indessen um Partes rectae von Mittelstücken (sie entsprechen unserem d-Typus), und „Cylinder" in dieser Form sind nicht „Kollaps"-cylinder, wie Staemmler sie bezeichnet, sondern Produkte einer Eigensekretion dieses Abschnitts und treten nur beim Übergang des c-Typus in den d-Typus auf und sind in unseren Präparaten mit Chromhämatoxylin oder Aldehydfuchsin gleich den binären Systemen im Apexbereich von Epithelzellen des b-Typus verhältnismäßig leicht darzustellen. Nekrosen der Abb. 8, S. 258, sind Nekrosen in Verbindungsstücken, möglicherweise auch noch in Partes contortae von Mittelstücken, während verkalkte Nekrosen in Abb. 9, S. 259, Nekrosen vor allem der Pars contorta von Mittelstücken und weniger von Verbindungsstücken sind. Im Text S. 259 heißt es: „. . . . Epithel der Contorta ist die typische Zellstruktur mit Bürstensaum und Basalstäbchen nicht mehr zu erkennen, . . . sondern einen ganz indifferenten Eindruck machen. Es handelt sich offenbar um Bilder unvollkommener Regeneration." Offensichtlich liegt eine Verwechslung mit distalen Teilen des Nephrons und Anfangsteilen des Sammelrohrsystems vor, welche in unseren Versuchen ähnlich sich verhalten. In Abb. 7, S. 257, bleibt die Abbildung im Zusammenhang mit dem verweisenden Text unerklärlich: in der Legende wird auf eine dichte Anfüllung von „Schleifen" mit körnigen Massen und Cylindern hingewiesen, während im zugehörigen Text 2 Zeilen später unter Hinweis auf die nämliche Abbildung von diffuser Erweiterung von „Rindenkanälchen" gesprochen wird — Rindenkanälchen und Markkanälchen haben aber unmöglich dieselbe topographische Lage, es gibt hier lediglich ein Entweder-Oder; auf Grund unserer

Erfahrung handelt es sich bei dieser „Nephrohydrose" um die Auswirkung eines Rückstaues in die PS, VS, PCM, der durch Cylinder verschuldet wird, welche im Lumen weiter distal gelegener Tubulusabschnitte gesteckt haben oder noch stecken.

Von Befunden, welche STAEMMLER einer Myoglobinausscheidung zuschreibt (Farbstoffspeicherung, Cylinderbildung unter Auskristallisieren des Farbstoffs, Nekrose, unvollständige Regeneration, Nephrohydrose), fehlt in unseren Versuchen jede primäre Farbstoffspeicherung in Hauptstücken, aber auch jede kristalline Farbstoffausscheidung in Tubuluslumina; zu Cylinderbildung kommt es im distalen Teil des Nephrons und im anschließenden Teil des Sammelrohrsystems, und dasselbe Verbreitungsgebiet weisen auch Nekrosen auf; Regenerationszeichen in Form von Mitosen finden sich ausgeprägter im Sammelrohrsystem, spärlicher im Mittelstück und Hauptstück; was STAEMMLER als Nephrohydrose bezeichnet, ist ein Befund, der bei Myo-Kaninchen wie bei Elektro-Kaninchen etwa gleichzeitig und in nämlicher Lokalisation in der PS, IS, VS, PCM und öfter auch in der PMM und PRM aufzutreten pflegt und in weniger häufigen Fällen auch durchgehend im Nephron und Sammelrohrsystem gesehen werden kann.

Von STAEMMLERS Hypothese, daß ein Kreislaufkollaps zu Störungen in der Glomeruluspermeabilität führt, die eine Passage von Eiweiß ins Ultrafiltrat und eine feinkörnige Ausfällung im Hauptstücklumen und in den Markkanälchen Bildung von Kollapscylindern zur Folge habe, ist schon die Voraussetzung unrichtig: Myoglobin passiert sehr kurze Zeit nach der Injektion, zuweilen schon nach wenigen Minuten, anstandslos die Filtermembran der Glomerulusschlingen, schädigt sie aber, so daß nun auch hochmolekulare Stoffe anderer Art hindurchzutreten vermögen — derartige makromolekulare Stoffe werden im Harn (des Kaninchens) bei jedem p_H ausgefällt und bilden homogene Cylinder und ihre Abarten frühestens im Schleifenabschnitt und Mittelstück, in der Regel erst in der PCM und im anschließenden Teil des Sammelrohrsystems; Myoglobin wird hingegen fast nur im sauren Harn gefällt und bildet granulierte Cylinder vorwiegend im mittleren Teil des Sammelrohrsystems. Myoglobin schädigt sowohl den Glomerularapparat wie den Tubularapparat, obwohl STAEMMLER und ZOLLINGER das in Abrede stellen.

Zu eigenartigen Befunden kommt MORAND (1956) nach überdosierter Glucose- und Wasserzufuhr bei gleichzeitiger Kochsalzverarmung seiner Versuchstiere (Kaninchen), die freilich im Zeitpunkt, da sie getötet wurden, zum Teil in einem sehr deletären Zustand sich befunden haben. MORAND beschreibt an Epithelzellen des Hauptstücks als Begleiterscheinung einer gestörten Osmoregulation (im Zusammenhang mit vermehrter Wasserrückresorption aus dem Tubuluslumen), was ZOLLINGER (1948) als „Potocytose" bezeichnet und KOSUGI (1927) mit Granuloid benannt hat. Nach MORANDS Angaben nimmt auch das Chondriom daran teil, indem Mitochondrien zufolge eines Speicherungsvorganges (ZOLLINGER 1950, ZINGG 1951) granulär zerfallen oder nach OBERLING (1927) vacuolisieren und ins Tubuluslumen ausgestoßen werden sollen. Was MORAND beobachtet und mit einer osmotischen Anurie in Zusammenhang gebracht hat, ist anlagemäßig nicht pathologisches Geschehen, sondern Phase in einem Funktionscyclus (die in Nieren, freilich mit stark wechselndem Anteil am Verteilungskoeffizienten der Phasen, immer anzutreffen ist); wenn die Steuerung des Ablaufs normaler Funktion aus irgendeinem Grunde entgleist, so werden Funktionsphasen zu Zuständen, die der Pathologe mit bestimmten Etiquetten versieht; wir halten es nicht für unmöglich, daß B- und C-Typen unserer Aufstellung unter den von MORAND besprochenen Bedingungen zu dominierenden Formen und im Fall „osmotischer Anurie" zum cytologischen Begleitbild der Dysfunktion werden können, während sie sonst schnell durchlaufene Phasen in einem normalen Geschehen sind. Auch Mitochondrienprozesse, auf welche MORAND anspielt, sind anlagemäßig Normalfunktion und nicht

etwa Dysfunktion; es macht keine Schwierigkeiten, sie mit den beiden von Gomori ausgearbeiteten Methoden (Färbung mit Chromhämatoxylin oder Aldehydfuchsin) in jeder Niere aufzufinden (s. Abb. 17a, b) und unter dem Phasenkontrastmikroskop selbst am ungefärbten Schnitt sichtbar zu machen (s. Abb. 14d, links; Abb. 16c); wir können auch den Weg normaler Entwicklung aufdecken und wir kennen die Richtungen zu verschiedenen Dysfunktionen (s. Tabelle 1); zu finalen Bildern, wie Morand sie zeigt, kommen wir aber nicht.

Bilder einer Dysfunktion sind wohl samt und sonders auch, was Zollinger (1950) und Zingg (1951) an Speicherungsvorgängen in Mitochondrien beschreiben; wir finden sie, wenn überhaupt, nur in modifizierten D- und A-Typen unserer Aufstellung (s. Abb. 16b), während sie in Epithelzellen des Hauptstücks während des normalen Funktionscyclus nicht existieren: ihr Auftreten ist ein Zeichen tubulärer Insuffizienz, weil wegen des Ausfalls ihrer „Energietransformatoren" in den Epithelzellen die betroffenen Tubuli vorderhand nicht mehr in einen geordneten neuen Funktionscyclus einzutreten vermögen; und wir finden sie bei angesäuerten Tieren oder bei alkalisierten Tieren nach erfolgtem p_H-Fall im Urin in leicht saure Bereiche (s. Abb. 16b). Den Boden eines physiologisch unterbauten Experiments verlassen Zollinger et al. indessen mit der Tatsache, daß sie Versuchstieren körperfremde Eiweißstoffe — Hämoglobin, Myoglobin, Hühnereiweiß usw. — mehrfach in Mengen injizieren, die bis 5%, ja 10% des Körpergewichtes ausmachen, und dieser Prozedur unter Umständen andere drastische Maßnahmen folgen lassen. Zollingers Theorie vom Bestehen eines „Nierenglaukoms" bei Chromoproteinurien und die darauf begründete chirurgische Maßnahme der Nierendekapsulation steht auf einigermaßen schwachen Füßen. Die von uns vorgeschlagene Alkalitherapie bei durch Hochspannung Verunfallten begründet sich hingegen durch Tierversuche, in denen die Dosierung von Myoglobin (80—96 mg/kg als einmalige Dosis) weitgehend auf die Verhältnisse bei einer Unfallsituation abstellt, wo in sehr kurzer Zeit aus der elektrothermisch zerstörten Muskulatur ungefähr die gleiche Myoglobinmenge ins Gefäßsystem übertritt und von den Nieren ausgeschieden werden muß, und ist im weiteren gerechtfertigt durch die Erfahrungen am verunfallten Menschen selber.

Wir haben bisher in Analyse und Diskussion das Geschehen bei der Myoglobinpassage durch den Tubularapparat der Niere mit Absicht zwischen Befunden bei angesäuerten und alkalisierten Tieren wenig unterschieden, wenn auch die Beschreibung fast aller Befunde für angesäuerte Tiere gilt. Dies bezieht sich besonders auf den tubulären Apparat mit seinen starken Lumenerweiterungen in verschiedenen Abschnitten von Nephron und Sammelrohrsystem, mit Zellnekrosen und Epithelnekrosen und anderen, durch massive Cylinderbildung bedingten Druckschädigungen und Kompressionserscheinungen.

Von diesen Befunden unterscheiden sich die an alkalisierten Tieren gemachten Befunde wesentlich durch ein fast völliges Fehlen granulierter Cylinder und Epithelnekrosen, was zweifellos damit zusammenhängen dürfte, daß Kompressionserscheinungen und ihre unmittelbaren Folgen ein viel geringeres Ausmaß annehmen, solange Myoglobin in alkalisch-flüssigem Zustand den tubulären Apparat durchfließt. Es erscheint darum fast als selbstverständlich, daß auf dem Wege der Alkalisierung und der dadurch bedingten Ausscheidung von Myoglobin in flüssiger

Phase jene Schäden am Tubularapparat, die in erster Linie aus mechanischen Insulten resultieren, vermeidbar sind.

Etwas anders scheinen die Verhältnisse im Glomerulusbereich zu liegen, wo der Durchtritt von Myoglobin unter sauren wie alkalischen Bedingungen zu Schädigungen führt, die in Hämaturie und Dysorose ihren sichtbaren Ausdruck finden. Eine Einwanderung neutrophiler Granulocyten, von Monocyten und Mastzellen in blutleere Glomerulusschlingen ist selbst nach Durchtritt von Myoglobin unter sauren Bedingungen noch mit anderen, nicht analysierbaren Faktoren verknüpft.

Nicht ohne Bedeutung ist es wohl, daß partieller „Shunt" und partielle „Stase" bei einem Durchtritt von Myoglobin in saurer Phase häufiger und stärker ausgeprägt erscheinen, als das bei einem Durchtritt von Myoglobin unter alkalischen Bedingungen der Fall ist. Das könnte darauf hinweisen, daß die Gefahr einer Anurie, die bei massiver Myoglobinurie droht, bei einem Myoglobindurchtritt in saurer Phase größer ist als bei einem alkalischen Durchfluß.

Damit ist der Zeitpunkt gekommen, sich mit der Frage der Alkalitherapie zu befassen, die von unserem Institut durch Fischer und Mitarbeiter auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen und praktischen Erfahrungen am verunfallten Menschen als Frühbehandlung nach einem Hochspannungsunfall befürwortet wird. Der Nachdruck liegt auf *Frühbehandlung*, weil rasches Handeln allein Erfolg verspricht, indem vielfach schon innerhalb der ersten 10 Minuten nach erlittenem Unfall die Myoglobinausscheidung durch die Nieren einem schnell erreichten Maximum zustrebt.

Auch unsere Langzeitversuche ergeben, daß Myoglobin in flüssiger Phase ausgeschieden wird, solange das Urin-p_H nicht dem Neutralpunkt sich nähert oder gar in leicht saure Bereiche absinkt, daß aber fast sofort in der Ausscheidungsform eine Änderung eintritt, die Ausscheidung in der Form massiger granulierter Cylinder erfolgt, wenn es zu einem derartigen Absinken des p_H im Harn kommt. Die Alkalibehandlung bringt also, wenn sie sehr frühzeitig, d. h. wenn möglich innerhalb der ersten 10 Minuten einsetzt, den Vorteil mit sich, daß die Myoglobinausscheidung leichter und schneller erfolgt, weil die Bildung massiger granulierter Cylinder, die zäh im Tubuluslumen haften, unterbleibt und damit auch weitgehend Begleiterscheinungen im Epithel primär ausbleiben.

Nicht verhindern läßt sich auch durch eine Alkalibehandlung die Ausbildung eines glomerulären Schadens, soweit er mit der Passage von Myoglobin durch die Filtermembran verknüpft ist und im einen Fall grob sichtbar zu Hämaturie durch Bersten von Glomerulusschlingen führt, in anderen Fällen aber unsichtbar bleibt, jedoch den Übertritt von Blutplasmaproteinen und anderer Stoffe in den Tubularapparat zur Folge hat und eine Dysorose herbeiführt. Proteine und ihre Begleitstoffe

werden auch im alkalischen Harn in Form homogener Cylinder und deren Abarten ausgefällt, oft aber auch nur in Form lockerer Massen ausgeflockt. Die Alkalibehandlung hindert nicht sekundäre trophische Störungen und mechanische Schädigungen im Epithel wegen Cylinder und dichten Inhaltsmassen, wenn diese einmal vorhanden sind; in der Gegenwart lockerer Inhaltsmassen unterbleiben sie, und es bleiben in Zellen mancher Epithelien (PCH und PRH, PRM und PCM) selbst die Mitochondrien intakt. So sind im Hinblick auf das Ausmaß möglicher Schädigungen alkalisierte Tiere angesäuerten gegenüber zweifellos wieder bevorzugt.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß unter Alkali-Einwirkung eine raschere und vor allem viel schonendere Myoglobinausscheidung erfolgt, weil die Ausscheidungsphase für Myoglobin flüssig bleibt und nicht durch Coagulation Anlaß zur Bildung massiger granulierter Cylinder gibt und eine primäre Epithelschädigung darum unterbleibt; daß die Proteinurie infolge Glomerulusschadens sekundär zu Cylindrurie führen kann, wenn auch die Proteine vielfach nur als lockere Inhaltsmassen im Tubularlumen auftreten und spätere Epitheldefekte selbst dann nicht dasselbe Ausmaß annehmen wie bei Myoglobinausscheidung in saurem Urin. Es bestehen auf Grund bisheriger Ertahrungen und genauer cytologischer Kontrolle im Tierversuch somit alle Voraussetzungen, daß die Alkalitherapie auch beim Hochspannungsunfall, wenn es infolge ausgedehnter elektrothermischer Muskelschädigung zu einem massiven Myoglobinaustritt in die Blutbahn kommt, die Niere vor groben Schädigungen zu schützen vermag, welcher der Myoglobinausscheidung als solcher zur Last gelegt werden müssen. Alkalitherapie hat aber nur Sinn, wenn sie unmittelbar im Anschluß an den Hochspannungsunfall einsetzt — sofort orale Zufuhr von Natriumbicarbonat, nach Einlieferung in Krankenhaus oder Klinik sofort intravenöse Tropfinfusion von 2%iger Natriumbicarbonatlösung —, wenn sie außerdem sinnvoll gehandhabt wird und sich nach der Alkalireserve im Körper richtet und die potentielle Gefahr einer Hydrämie mit ihren möglichen Folgeerscheinungen nicht außer acht läßt.

Zusammenstellung der wichtigsten Befunde

1. Am Glomerulus wird mit dem Durchtritt von Myoglobin durch die Wandung der Glomerulusschlinge diese Abschrankung in ihrer Feinstruktur verändert, so daß in der Folge auch andere makromolekulare Stoffe aus dem Blutplasma durchtreten. An Spätfolgen stellen sich ein: Schlingenödeme, Schlingennekrosen, Anzeichen beginnender Fibrose, proliferative Veränderungen im Bereiche der Kapselwand und die Bildung von Synechien zwischen Kapselwand und Glomerulusschlingen. An Glomerulusschlingen kann es schon sehr früh zu einem Bersten der Schlingenwand und damit zu einer Hämaturie kommen.

2. Die Passage von Myoglobin durch den Tubularapparat erfolgt im alkalischen Harn in flüssiger, im sauren Urin meistens in coagulierter Form, in letzterem Fall unter dem Bilde benzidinpositiver granulierter oder quergeschichteter Cylinder. Früher oder später coagulieren mitausgeschiedene Eiweißkörper, Lipoidstoffe und „Gomori"-positive Substanzen und liefern schlauchförmige, gestreifte oder auch homogene Cylinder in sehr verschiedener Form. Diesen Cylindern sind sehr oft nekrotische Zellen beigemengt.

3. Cylinderbildung führt im Nephron zuerst zu trophischen Störungen im Epithel und nachher zu mechanischen Schädigungen; im übrigen Tubularapparat überwiegen mechanische Läsionen im Epithel und im peritubulären Bindegewebe. Zu mechanischen Schädigungen führen massige granulierte Cylinder, in ihrem Gefolge aber auch andere Cylinderformen. Das Epithel zeigt Druckspuren im Zellplasma von Epithelzellen, pyknotische Zellkerne, nekrotische Zellen und nekrotische Epithelstücke; in der Folge lösen sich nekrotische Zellen und Epithelstücke aus dem Zellverband und vermengen sich mit dem jeweiligen Tubulusinhalt oder bilden selbständige Zellcylinder, die an granulierte Cylinder anschließen.

Der Schwerpunkt der Schädigung liegt nicht mehr wie in den Versuchen von Gruber und Gilgen im Mittelstückabschnitt des Tubularapparats, sondern in dessen distalen Teilen — von der Pars macularis des Mittelstücks abwärts — mit einem neuen Schwerpunkt im Bereich der Verbindungsstücke, von initialen Sammelrohren und primären Sammelrohren, welche alle meistens sehr stark dilatiert sind. In wesentlich geringerem Ausmaß sind PMM und PRM sowie das Schleifenstück betroffen. PRH und PCH zeigen nur selten grobe Schäden in Form pyknotischer Zellkerne oder nekrotischer Zellen; doch treten bei der Ausscheidung eines sauren Urins in den Epithelzellen Schäden an den Mitochondrien auf — welche sich in mehr oder weniger dichte Sphäroide umwandeln —, und es vacuolisiert das Zellplasma an bestimmten Prädilektionsstellen in pathologischer Weise; solche Prädilektionsstellen sind einmal die Mitochondrien selber, dann das Zellplasma der Mitochondrien-Logen (d. h. was Sjöstrand als „Compartment" bezeichnet), schließlich das Basalfeld der Epithelzelle als das primäre potentielle Golgifeld und das Apicalfeld als sekundäres potentielles Golgifeld.

4. Im Bereiche des inneren Grenzstreifens kommt es zur Ausbildung eines interstitiellen Ödems, das von Blutcapillaren ausgeht, sie nekrotisiert und schließlich auch dünne Schleifenabschnitte in dieser Zone miterfaßt und zur Nekrose bringt.

5. Regenerative Vorgänge finden sich in der Form von Mitosen: nach 24 Std schon im Hauptstück, am 2. und 3. Tag auch in der Pars recta des Mittelstücks und vor allem im ganzen Sammelrohrsystem — hier zumeist

hart neben noch nekrotisierenden Teilen des Epithels —, am 3. Tag auch im Endothel von Blutcapillaren im Bereich eines interstitiellen Ödems.

6. Das Vas afferens von Glomeruli ist oft sternförmig verengt, für Erythrocyten undurchlässig, und zeigt in der Tunica media e-Zellen, die man sonst verhältnismäßig selten antrifft. In anderen Fällen führt das Endothel nekrotische Zellen in größerer Zahl.

7. Der Glomerulus scheint nicht, wie man das erwarten könnte, letzte steuerungsfähige Einheit zu sein. Einzelne Glomerulusschlingen können für sich den Blutdurchfluß regeln, so daß im Schlingenkonvolut der Teil anders als das Ganze sich verhalten mag; auf diese Weise finden beobachtbare mannigfache Durchblutungsverhältnisse ihre einfachste Erklärung. Blutleere und Blutüberfüllung im regelmäßigen Wechsel gehören wahrscheinlich zum normalen cyclischen Funktionsbild im Glomerulus; wenn die Steuerung entgleist, werden sie zu „Shunt" und „Stase" und damit zu Zuständen, die der Pathologe von seinem Standpunkt aus als terminal bezeichnet.

8. Cyclische Veränderungen laufen auch am tubulären Teil des Nephrons ab und verraten sich in der PCH und PRH wie in der PRM durch einen Phasenwechsel, d. h. in feststellbaren Veränderungen im Verteilungskoeffizienten der Tubulustypen.

9. In Form einer Arbeitshypothese werden Zustände in der Glomerulusdurchblutung den möglichen Typen im Hauptstück gegenübergestellt, um zu zeigen, wie Glomerulusfunktion und Tubulusfunktion im „Idealfall" zusammengehen könnten.

Zusammenfassung der Ergebnisse

a) In langfristigen Versuchen zeigt sich ein schädigender Einfluß von intravenös injiziertem Myoglobin, der bei angesäuerten und alkalisierten Kaninchen unterschiedlich verläuft.

b) Es ergibt sich ein Schädigungsbild am Tubularapparat, das in manchem das Schädigungsbild aus früheren kurzfristigen Versuchen wiederholt. Insbesondere lassen sich die Befunde aus dem damaligen „Experimentum crucis" wiederfinden.

c) Wenn in Schnittpräparaten aus kurzfristigen Versuchen festgestellt wurde, daß durch Myoglobin im Urin alkalisierter Tiere für gewöhnlich keine Cylinderbildung erfolgt, während das der Fall ist, sobald das Harn-p_H in die Nähe des Neutralpunktes oder darunter sinkt, so bestätigt sich jetzt das am Urinsediment und Urinzentrifugat bei der laufenden Kontrolle unter dem Phasenkontrastmikroskop.

d) Zellnekrosen stellen sich im Tubulusepithel nur ein, wenn Cylinderbildung vorangeht. Bei angesäuerten Tieren erweitern sie sich schnell zu Epithelnekrosen. Bei alkalisierten Tieren kommt es in kleinerem

Ausmaß zu Cylinderbildung und zu Zellnekrosen erst sekundär, wenn die Filtermembran nach dem Durchtritt von Myoglobin verändert ist und nun auch andere makromolekulare Stoffe aus dem Blutplasma durchzutreten vermögen, wenn diese Stoffe im Harn dann während ihrer Passage durch den Tubularapparat bei alkalischen wie sauren p_H-Werten ausfallen.

e) Zu Hämaturie durch Bersten von Glomerulusschlingen kommt es bei der Produktion von saurem wie alkalischem Harn.

f) Ein interstitielles Ödem im Gebiet des inneren Grenzstreifens findet sich bei angesäuerten wie bei den alkalisierten Tieren; dieses Ödem ist bei den alkalisierten Tieren weniger ausgeprägt.

g) Wesentlich neu im Schädigungsmuster langfristiger Versuche ist die starke Dilatation bestimmter Teile des Tubularapparates proximal vom Zusammenschluß primärer Sammelrohre zu sekundären Sammelrohren. Diese Dilatation erstreckt sich unter Umständen bis in distale Abschnitte des Nephrons hinein und ist von Zellnekrosen und — bei angesäuerten Tieren — von eigentlichen Epithelnekrosen begleitet. Die Schädigung ist bei angesäuerten Tieren wegen der vorausgegangenen Bildung granulierter Cylinder besonders ausgeprägt und führt zu „Atrophie" im Tubulusepithel, was aber das Auftreten regenerativer Mitosen am 2. und 3. Tag nicht hindert.

h) Als therapeutisch wichtiges Ergebnis ist festzuhalten, daß Alkalitherapie per os oder per infusionem, zur leichteren und schnelleren Myoglobinausschwemmung beim Hochspannungsunfall im Sinn der Vorschläge aus unserem Institut frühzeitig und zielbewußt unter Berücksichtigung bestimmter Kautelen durchgeführt, auch in diesen langfristigen Versuchen eine experimentelle Stütze erhalten hat, indem Schädigungen am Glomerularapparat und Tubularapparat, wie sie nun einmal mit dem Myoglobindurchtritt unmittelbar oder mittelbar verbunden sind, unter Alkalischutz ein geringeres Ausmaß annehmen, wie die histologisch-cytologische Auswertung der Versuche deutlich zeigt.

Literatur

Fischer, H., u. R. Froehlicher: Fortschritte in der Behandlung schwerer und schwerster Hochspannungsunfälle. Stuttgart 1951. — Fischer, H., P. Huber u. H. Staub: Beitrag zur Nierenpathologie des Starkstromunfalls. Myoglobin als nephrotoxischer Faktor. Myoglobinstudien III. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **13**, 643—672 (1955). — Fischer, H., u. P. H. Rossier: Starkstromunfälle mit schweren Muskelschädigungen und Myoglobinurie. Befunde, Pathologie, Prognose und Therapie. Helv. med. Acta **14**, 212—230 (1947). — Gilgen, A.: Die Histopathologie der Nierenschädigung nach intravenöser Myoglobinzufuhr bei saurem und alkalischem Urin. Myoglobinstudien II. Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich **100**, Beih. 1, 33—65 (1955). — Gomori, G.: Studies on the pancreatic islets. Anat. Rec. **74**, 439—449 (1939a). — A differential stain for cell types in the pancreatic islets. Amer. J. Path. **15**, 497—499 (1939b). — Observations with differential stains on human islets of Langerhans. Amer. J. Path. **17**, 395—405 (1941). —

Aldehyd fuchsin. A new stain for elastic tissue. Amer. J. clin. Path. **20**, 665—666 (1950). — Gruber, H. U.: Blutgehalt und renale Ausscheidung des Myoglobins bei saurem und alkalischem Urin nach intravenöser Myoglobininfusion. Myoglobinstudien I. Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich **100**, Beih. 1, 1—31 (1955). — Huber, P.: Über den Nachweis geformter, mit Chromhämatoxylin nach Gomori darstellbarer Stoffe in Epithelzellen des Hauptstücks von Nephronen der Kaninchenniere. Helv. physiol. pharmacol. Acta **11**, C41—C44 (1953). — Über den Nachweis zyklischer Veränderungen am Hauptstück des Kaninchennephrons im Zusammenhang mit der Ausscheidungsfunktion. Helv. physiol. pharmacol. Acta **14**, C66—C70 (1956). — Technischer und methodischer Beitrag zu Untersuchungen am Tubularapparat der Kaninchenniere im Hinblick auf die Nierenfunktion. Der Hauptstückabschnitt. Mikroskopie **12**, 88—101 (1957). — Beitrag zur Kenntnis der feineren Morphologie des Hauptstückabschnitts im Kaninchennephron im Zusammenhang mit Myoglobinausscheidung und experimentell gesetzter Diurese. 1958 zum Druck vorbereitet. — Technischer und methodischer Beitrag zu Untersuchungen am Tubularapparat der Kaninchenniere. Der Mittelstückabschnitt. 1958 zum Druck vorbereitet. — Kosugi, Th.: Beiträge zur Morphologie der Nierensekretion. I. Das Granuloid. Beitr. path. Anat. **77**, 1 (1927). — Ist das Granuloid ein Produkt mangelhafter Fixation? Keiô J. Med. **2**, Nr 3 (1931). — Koslowsky, L: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Morphologie des Crush-Syndroms. Zbl. Path. **87**, 49—82 (1951). — Masshoff, W.: Studium über die Hämolyse. Frankfurt. Z. Path. **61**, 1—42 (1949). — Morand, J. Cl.: Contribution expérimentale à l'étude des nephroses osmotiques. Surcharge glucosée — Surcharge hydrique — Hyponatrémie aiguë. Helv. med. Acta **15**, 215—239 (1955). — Oberling, Ch.: Morphologie et physiologie comparées des néphrites. Essai de classification anatomo-étiologique. Ann. Anat. path. et méd.-chir. **1**, 217—298 (1924). — Smith, H. V.: The kidney structure and function in health and disease. New York: Oxford University Press 1951. — Staemmler, M.: Die akuten Nephrosen. III. Mitteilung. Die Crush-Niere im Tierversuch. Virchows Arch. path. Anat. **329**, 245 bis 266 (1956). — Staemmler, M., u. Bernh. Karhoff: Die akuten Nephrosen. II. Mitteilung. Nierenschäden durch Antibiotica. Virchows Arch. path. Anat. **328**, 481—502 (1956). — Tetsuro, Shimamine: Experimentelle Untersuchungen über die pathogenetische Bedeutung der „Chromoproteinurie" für die Entstehung der „Chromoproteinniere". Beitr. path. Anat. **116**, 330—368 (1956). — Trueta, J., A. Barclay, P. Daniel, K. Franklin and M. Prichard: Studies on the renal circulation. Oxford 1947. — Zingg, W.: Über die experimentelle Rohrzuckerspeicherung in den Nierenmitochondrien. Schweiz. Z. Path. **14**, 1 (1951). — Zingg, W., u. H. U. Zollinger: Experimentelle Hämoglobin- und Hämosiderinspeicherung in Nierenmitochondrien. Mikroskopie **6**, 72 (1951). — Zollinger, H. U.: Cytologic studies with the phase microscope. I. The formation of "blisters" on cells in suspension (potocytosis), with observations on the nature of the cellular membrane. Amer. J. Path. **24**, 545—567 (1948). — Les mitochondries (leur étude à l'aide du microscope à contraste de phase). Rev. Hémat. **5**, 696—745 (1950). — Anurie bei Chromoproteinurie. Stuttgart: Georg Thieme 1951.

Dr. P. Huber und Prof. Dr. H. Fischer, Zürich (Schweiz),
Pharmakologisches Institut der Universität, Gloriastr. 32

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 157—177 (1958)

Untersuchungen des Gesundheitszustandes von Nitroarbeitern bei drei schwedischen Sprengstoffabriken

Von

Sven Forssman und Nils Masreliez, Stockholm, G. Johansson, Bofors, G. Sundell, Grängesberg, O. Wilander und G. Boström, Örebro

(Eingegangen am 18. Oktober 1957)

I. Frühere Erfahrungen

Die Erfahrungen über die arbeitshygienischen Probleme in der Sprengstoffindustrie beim Arbeiten mit Nitroglycerin-Nitroglykol sowohl in Schweden[1, 6, 16] als auch in anderen Ländern wie Amerika[4, 5, 9, 11, 12], England[8], Deutschland[2, 7, 10, 14, 15, 17a, 17b] und Italien[3] können in Kürze wie folgt zusammengefaßt werden.

1. Bei neueingetretenen Arbeitern und bei Arbeitern, die einige Zeit ausgesetzt haben, treten oft am ersten Arbeitstage Beschwerden in Form von Kopfschmerzen auf, in manchen Fällen Brechreiz und Schwindel; diese Symptome pflegen ungefähr vom 4. Tage an fortzubleiben, in welchem Zeitpunkt offenbar eine Gewöhnung eingetreten ist. Diese Beschwerden, die auch bei Arbeiten mit Nitroglycerin allein vorkommen können, sind ziemlich leichten Charakters; zwecks Vorbeugung läßt man die Betreffenden an den ersten 2—3 Tagen nur halbtags arbeiten. Bereits am vierten Tage pflegen sich die Beschwerden nicht mehr zu zeigen.

2. Bisweilen treten, wenn ein Arbeiter ein oder mehrere Tage der Arbeit ferngeblieben war, Symptome in Form typischer Brustschmerzen auf, gewöhnlich nach 48—60 Std, oft nach geringer körperlicher Anstrengung, ausstrahlend in den linken Arm bis hinauf nach Kehle und Kiefern. Die Schmerzen können von schwerem Angstgefühl begleitet sein. In den leichteren Fällen führt die Rückkehr zum spezifischen Arbeitsmilieu zu sofortiger Wiederherstellung, in anderen Fällen können die Schmerzen während der ersten 3—4 Tage anhalten. Die Anfälle pflegen bei Einnahme von Nitroglycerinpräparaten zu verschwinden und nach den Erfahrungen, die man bei den Montecatini-Werken in Italien gemacht hat, treten diese Symptome nicht mehr auf, seitdem man den Arbeitern für die Ruhetage Trinitrin-Kapseln ordiniert hat[3]. Diese Beschwerden dürften im wesentlichen auf Nitroglykol, aber nicht auf Nitroglycerin zurückzuführen sein.

3. Von den übrigen Krankheitssymptomen, die bei diesen Arbeitern auftreten können und die man mit der Arbeit mit Nitrokörpern, sei es Nitroglykol oder Nitroglycerin, in Zusammenhang setzt, seien genannt Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Blähungen, Nervosität. Inwieweit die

nervösen Beschwerden nur auf die Wirkung von Nitrokörpern zurückzuführen sind oder sich auch von erhöhter psychischer Anstrengung aus anderen Ursachen herleiten, ist schwer zu entscheiden. In der Literatur liegen jedoch keine Berichte darüber vor, daß bei diesen Arbeitern eine höhere Frequenz innerhalb der Gruppe „nervöse Erkrankungen" vorliegt.

4. Als weitere „Komplikation" in diesem Zusammenhang sei eine oft auftretende Überempfindlichkeit gegen Alkohol erwähnt.

5. In den letzten Jahren ist über das Vorkommen plötzlicher Todesfälle bei mit Nitroglykol beschäftigten Arbeitern berichtet worden. In der älteren gewerbemedizinischen Literatur finden sich keinerlei Angaben darüber und erst 1952 kamen Berichte aus dem Saarland[15a, 15b], in denen genaue Angaben über 3 Fälle plötzlichen Todes von Nitroglykolarbeitern gemacht wurden. Sämtliche Fälle traten zu Anfang einer Arbeitswoche bei Personen, die vorher vollkommen gesund schienen, ein. Alle drei wurden obduziert und in keinem Fall ergab sich bei der histopathologischen Untersuchung bei Herzmuskel, Herzkranzarterien oder den übrigen inneren Organen etwas Besonderes.

Weiter wurde 1952 erwähnt, daß in USA 37, in Schottland 6—8, in Westdeutschland 1[14] gleichartige Todesfälle eingetreten seien, so daß man zusammen mit den drei oben berichteten Fällen Kenntnis von etwa 50 Todesfällen hat. Über die Ursache der eingetretenen Todesfälle hat man diskutiert, aber sie ist noch nicht sicher festgestellt; es besteht jedoch eine Wahrscheinlichkeit, daß Todesfälle eintreten können, wenn der Betreffende einer zu starken Konzentration von Nitroglykol ausgesetzt war.

Wirkungsweise. Sowohl Nitroglycerin (NG) wie Nitroglykol (=Nitroäthylenglykol, ÄG) können dem Körper auf 3 Wegen zugeführt werden: durch 1. Einatmen, 2. Aufnahme durch die Haut, 3. Herunterschlucken.

Beide Stoffe bewirken eine Senkung des Muskeltonus in den Arterien und Arteriolen und verursachen dadurch eine Erweiterung dieser Gefäße. Die Giftigkeit der beiden Stoffe ist sehr verschieden. Bei subcutanen Injektionen an Katzen erweist sich ÄG im Vergleich zu NG als doppelt so giftig. Der Dampfdruck von ÄG ist außerdem ungefähr 70mal höher als der von NG (gesättigte Luft enthält 300—380 mg ÄG/m³ Luft, während die entsprechende Ziffer für NG 5 mg Nitroglycerin/m³ Luft ist). Hierzu kommt bei ÄG der dem Nitroglycerin fehlende kumulative Effekt, der zu einem allmählich erhöhten diastolischen Druck führt.

Die akute Gefäßerweiterung ruft Kopfschmerzen hervor, wenn sie die Gehirngefäße ergreift, und kann bei Einwirkung auf bestimmte Nervenzentren auch Schwindel und Erbrechen herbeiführen. Der Blutdruck sinkt, wobei sich u. a. allgemeine Müdigkeit einstellt. Schmerzen in Brust, Bauch und Extremitäten pflegen gleichfalls aufzutreten.

Im Gegensatz zu Nitroglykol hat man bei Nitroglycerin einen chronischen Effekt bisher nicht sicher festgestellt. Dauernde Beschäftigung mit niedrigen ÄG-Konzentrationen kann allmählich eine Erhöhung des diastolischen Druckes herbeiführen, ohne daß eine entsprechende Erhöhung des systolischen Druckes eintritt. Der diastolische Druck pflegt bis 90 mm Hg und höher zu steigen und verbleibt so auch einige Zeit nach Aufhören der Exponierung. Die Pulsfrequenz steigt bis zu 90 Schlägen je Minute und höher während gleichzeitig der Pulsdruck (der Unterschied zwischen systolischem und diastolischem Druck) unter 30 mm sinken kann. Als ernstliche Kombination gilt hoher diastolischer Druck, hohe Pulsfrequenz und niedriger Pulsdruck[5].

Kombinierter akuter und chronischer Effekt. Bei Untersuchung einer *arbeitenden* Person wird oft der chronische ÄG-Effekt nicht erkannt, da der akute Nitroeffekt, der danach strebt, den diastolischen Druck zu senken, die chronische Erhöhung verdeckt. Aus diesem Grunde ist eine Kontrolle des Blutdruckes bei Nitroarbeitern nach einem arbeitsfreien Tag von großer Bedeutung.

Die chronische Exponierung von ÄG birgt also die Gefahr einer Erhöhung des diastolischen Druckes in sich. Ein solcher Druck über 90 mm Hg in Verbindung mit niedrigem Pulsdruck im Laufe der Woche gilt als ernstes Symptom und kann das einzige sein, das auf eine chronische Vergiftung hinweist.

Die akute Nitrowirkung, d. h. Senkung des Blutdruckes sowohl durch Nitroglykol wie durch Nitroglycerin, verschwindet nach einigen Tagen Arbeitspause und die eventuelle chronische Wirkung tritt deutlich hervor. Bei langwährender Exponierung bedarf es kräftigerer akuter Nitrowirkung, um den durch ÄG erhöhten diastolischen Druck kompensierend zu senken.

Eine plötzliche Unterbrechung der Exponierung bei niedrigem Pulsdruck, erhöhtem diastolischen Druck und hoher Pulsfrequenz kann zu akutem lokalen Blutmangel in der Herzmuskulatur führen, wobei auch eine geringe körperliche Anstrengung ernste Folgen haben kann. Symptome für einen derartigen lokalen Blutmangel sollen nach amerikanischen Erfahrungen sehr selten auftreten: 1 Fall auf 200—300 Gefährdete.

II. Eigene Untersuchung

Planierung. Zweck der Untersuchung war, eine Übersicht über den Gesundheitszustand der innerhalb der Sprengstoffindustrie mit Nitrokörpern beschäftigten Arbeiter zu erhalten sowie zu ermitteln, inwieweit die Arbeit in der genannten Industrie in ihrer gegenwärtigen Organisation Gesundheitsgefahren physischer oder psychischer Art in sich birgt. Aus diesem Grunde sind im Jahre 1954 umfassende ärztliche

Untersuchungen (Kontrolle des Gesundheitszustandes) sämtlicher Nitroarbeiter bei den drei schwedischen Sprengstoffabriken, insgesamt 276 Arbeiter (174 männliche und 102 weibliche) durchgeführt worden*.

Die nach einem genau festgelegten Plan durchgeführte Untersuchung hat sich auf folgende Punkte erstreckt: Aufnahme einer Anamnese, wobei u. a. die subjektiven Symptome, die erfahrungsmäßig bei Beschäftigung mit Nitroglycerin-Nitroglykol-Verbindungen auftreten können, beachtet worden sind, genaue physikalische Untersuchung, ergänzt mit Röntgen- und Schirmbildaufnahme von Herz und Lungen, Elektrokardiogramm in Ruhe und nach vorgeschriebener Bewegung sowie Laboratoriumsproben umfassend Hb, rote Blutkörperchen, SR sowie Heller und Almén. Um zu ermitteln, wieweit sich der Zustand der Gefolgschaftsmitglieder im Verlauf der Woche verändert hat, sind bei jedem Arbeiter zu Anfang und zu Ende der Arbeitswoche Blutdruck und Puls gemessen worden. Eine Untersuchung mit vorbestimmter Arbeitsbelastung, umfassend Kontrolle der Puls- und Atemfrequenz, die für die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme und des berechneten Sauerstoffverbrauchs je Kilogramm Körpergewicht und Minute zugrunde gelegt worden sind, ist vom Personal des Physiologischen Institutes an der Zentralturnanstalt Stockholm durchgeführt worden.

Um einen Überblick über den Grad der Nitroglycerin-Nitroglykol-Exponierung bei den verschiedenen Arbeitsprozessen zu erhalten, sind in den Arbeitsräumen der verschiedenen Unternehmen Luftanalysen vorgenommen worden. Die Analysenproben sind in den Arbeitsräumen in Gesichtshöhe so nahe wie möglich am Arbeitsplatz entnommen worden. Die Ventilation war die zum täglichen Gebrauch benutzte.

Schließlich sind, um einen allgemeinen Überblick über den Gesundheitszustand der betreffenden Arbeiter zu erhalten, Häufigkeit und Ursache der Abwesenheit von der Arbeit registriert worden.

Untersuchungsresultat. *Die Anzahl der untersuchten Personen* ergibt sich aus Tabelle 1.

Hieraus geht hervor, daß die Männer im Alter von 30—49 Jahren etwa 54% aller männlichen Arbeitnehmer ausmachen und daß die Frauen der gleichen Altersgruppe 60% aller weiblichen Beschäftigten ausmachen. Für die Gruppe 50 Jahre und mehr sind die entsprechenden Zahlen bei den Männern etwa 22% und bei den Frauen etwa 10%.

* Die Untersuchung ist im Auftrag des Schwedischen Zentralarbeitgeberverbandes — Allgemeine Gruppe — und der Vereinigten Arbeiterverbände durchgeführt worden; die Planung war dem medizinischen Sachverständigen des Zentralarbeitgeberverbandes in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Büro des Verbandes übertragen worden. Die Gesundheitskontrollen sind ausgeführt worden von: Dr. G. Johansson, Bofors, Provinzialarzt G. Sundell, Grängesberg, und Oberarzt Dozent O. Wilander sowie Dr. Gunnar Boström, Zentralkrankenhaus Örebro.

Tabelle 1

Unternehmen Nr.	Männer				Frauen			
	insgesamt	bis 30 Jahre	30—49 Jahre	50 Jahre und älter	insgesamt	bis 30 Jahre	30—49 Jahre	50 Jahre und älter
1	78	25	38	15	30	8	22	—
2	33	3	21	9	27	8	11	8
3	63	14	35	14	45	14	28	3
	174	42	94	38	102	30	61	11

Durchschnittliche Dauer der Beschäftigungszeit, aufgeteilt nach Geschlechtern und Altersgruppen, siehe Tabelle 2. Anzahl der Beschäftigungsjahre im Durchschnitt.

Tabelle 2

Unternehmen Nr.	Männer Alter (in Jahren)			Frauen Alter (in Jahren)		
	unter 30	30—49	50 und mehr	Unter 30	30—49	50 und mehr
1	3	7	12	1	5	—
2	Angaben fehlen					
3	2	9	11	2	7	4

Die meisten Arbeiter, besonders die über 30 Jahre, sind seit relativ langer Zeit mit Nitrokörpern beschäftigt.

Der Grad der Exponierung bei den einzelnen Arbeitsmomenten ergibt sich aus Tabellen 3a, b und c. Bei den angegebenen Resultaten handelt es sich in der Regel um die Mittelwerte aus 3 Proben. Bei den Luftanalysen sind Nitroglycerin und Nitroglykol aus technischen Gründen zusammengefaßt; die Resultate sind als Nitroglycerin errechnet.

Tabelle 3a. *Unternehmen 1*

Herstellung von Pulver		Herstellung von Dynamit	
Walzen	6,3 mg NG/m³ Luft	Kneten	4,1 mg NG/m³ Luft
Rollen	3,4 mg NG/m³ Luft	Pressen	3,3 mg NG/m³ Luft
Pressen	2,4 mg NG/m³ Luft	Packen	0,7 mg NG/m³ Luft
Mischen	1,6—1,9 mg NG/m³ Luft		
Packen	0 mg NG/m³ Luft		
Waschen und Trocknen	0 mg NG/m³ Luft		
Nitroglycerinherstellung	0,8—1,6 mg NG/m³ Luft		

Beschäftigung mit Nitroglykol erfolgt nur in Abständen 2—3 Monate während des Winterhalbjahres und es werden bei Unternehmen höchstens ungefähr 10 Arbeiter eingesetzt.

Bei Unternehmen 2 und 3 wird Nitropulver nicht hergestellt.

Tabelle 3b. *Unternehmen 2*

Herstellung von Pulver		Herstellung von Dynamit	
Nitrierwerk	1,9 mg NG/m³ Luft	Öllager	3,7 mg NG/m³ Luft
Waschen	2,4 mg NG/m³ Luft	Gelatinieren	11,0 mg NG/m³ Luft
Kneten	2,9 mg NG/m³ Luft		
Pressen	2,9 mg NG/m³ Luft		
Packen	1,1 mg NG/m³ Luft		

Tabelle 3c. *Unternehmen 3*

Dynamitabteilung 1		Dynamitabteilung 2	
Kneten	4,2 mg NG+EG/m³ Luft	Kneten	4,7 mg NG+EG/m³ Luft
Pressen	3,6 mg NG+EG/m³ Luft	Pressen	3,4 mg NG+EG/m³ Luft
Schneiden	6,0 mg NG+EG/m³ Luft	Nitrierwerk	3,6 mg NG+EG/m³ Luft
Packen	2,4 mg NG+EG/m³ Luft	Packen	2,6 mg NG+EG/m³ Luft
Nitrolitabteilung		**Dynamitabteilung 3**	
Mischen	2,9 mg NG+EG/m³ Luft	Kneten	2,8 mg NG+EG/m³ Luft
Automatenpresse	3,2 mg NG+EG/m³ Luft	Pressen	2,9 mg NG+EG/m³ Luft
Pressen	2,7 mg NG+EG/m³ Luft	Nitrierwerk	2,6 mg NG+EG/m³ Luft

Die Untersuchung zeigt, daß der *Nitroglycerin-Nitroglykol-Gehalt der Luft* nahezu durchschnittlich unter 5 mg/m³ Luft liegt, d. h. unter dem zulässigen Grenzwert bei 8stündigem Arbeitstag*.

Es werden also die Arbeiter in solchen Arbeitsprozessen, mit denen eine größere Exponierung für Nitrokörper verbunden ist, nur mit Zwischenräumen beschäftigt. Im Gelatinierungswerk halten sich die Arbeiter nur während sehr kurzer Arbeitsmomente auf. In den Nitrierungswerken erfolgt jede Stunde Schichtwechsel, so daß jeder Arbeiter nach 1 Std Arbeit im Werk 1 Std im Freien arbeitet. Die gesamte Arbeitszeit im Nitrierungswerk beträgt also für jeden Arbeiter höchstens 4 Std je Arbeitstag. Auch beim Kneten beträgt die Arbeitszeit in exponierter Arbeit in gleicher Weise höchstens 4 Std je Arbeitstag. Im Preßwerk ist die Arbeitszeit etwas länger, wird aber im Lauf des Tages wiederholt durch Pausen von 10 min unterbrochen. Das mit Rollen beschäftigte Personal ist bei Unternehmen 3 halbtägig angestellt. Verpackung erfolgt ohne Unterbrechung im 8 Std-Arbeitstag.

Was das Verhältnis zwischen Nitroglycerin-Nitroglykol bei der Sprengstoffherstellung in Unternehmen 1 betrifft, so kommt laut

* Threshold Limit Values for 1956, a dopted at the 18th Annual Meeting of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Philadelphia, April 21—24, 1956. Arch. Ind. Health **14**, 2, 186 (1956).

Angabe Nitroglykol in sehr geringem Umfang und nur unter kurzen Perioden vor. Für die beiden anderen Unternehmen ist das Verhältnis NG:ÄG = 1:1 während des ganzen Jahres.

An Hand der Luftanalysen hat man die Arbeitsplätze nach ihrem Exponierungsgrad in 2 Gruppen teilen können: A, bei denen die Luftkonzentrationen Nitroglycerin—Nitroglykol in der Regel über 3 mg/m³ Luft liegt, und B, bei denen diese in der Regel geringer als 3 mg/m³ Luft ist. Wie schon hervorgehoben, liegt nur an vereinzelten Arbeitsplätzen die Konzentration über 5 mg/m³ Luft und dabei handelt es sich um Arbeitsplätze, an denen sich die Arbeiter nur für einen kurzen Teil der Arbeitszeit aufhalten. Exakte Angaben über die Zeit, während der die Arbeiter in den einzelnen Arbeitsmomenten tätig sind, waren nicht erhältlich und eine Aufteilung in Exponierungsgrade nach dem Produkt Zeit—Konzentration hat daher nicht erfolgen können.

Zur Gruppe A werden die Arbeiter gerechnet, die mit Walzen, Rollen, Schneiden, Kneten und Pressen zu tun haben. Zu Gruppe B rechnet Mischen, Waschen, Trocknen, Packen, Transport, Nitrolit-Nitroglycerin-Herstellung.

Über die *Beschwerden*, die erfahrungsgemäß bei Arbeit mit Nitrokörpern auftreten können, ist oben ausführlich berichtet worden. Aus dieser Untersuchung geht hervor, daß das am meisten hervortretende Symptom ein dumpfer, bohrender Schmerz in der Stirn ist, der sich über den Schädel bis in den Nacken verbreitet, oft mit Schwindel und Übelkeit, aber selten mit Erbrechen und Bauchschmerzen verbunden. Gleichzeitig kommt oft eine deutliche Überempfindlichkeit gegen Alkohol vor, die wohl mit dem Umstand zusammenhängt, daß die blutgefäßerweiternde Wirkung des Nitroglycerin-Nitroglykol bei gleichzeitiger Zufuhr von Alkohol verstärkt wird, wie sich auch bei Versuchen an Tieren gezeigt hat.

Nachstehend werden nähere Angaben über die verschiedenen Typen von Beschwerden gemacht, und zwar sowohl über solche, die bei Beginn einer Arbeitsperiode, d. h. bevor der Betreffende sich während der ersten 3—4 Tage an die Beschäftigung mit Nitrokörpern gewöhnt hat, auftreten können, wie auch über die nachhaltigeren Beschwerden während längerer Arbeitsperioden und über die Symptome, die sich nach Schluß einer Arbeitsperiode feststellen lassen, sog. Abstinenzsymptome, die nach 1 oder 2 Tagen Freizeit auftreten.

Im Unternehmen 1 sind Kopfschmerzen das dominierende Symptom zu Beginn einer Arbeitsperiode sowohl bei den mehr exponierten (A-Gruppe) wie auch bei den weniger exponierten (B-Gruppe) Arbeitern. Von den Männern haben 71% in der A-Gruppe und 81% in der B-Gruppe diese Beschwerden. Bei Frauen sind es 47% in beiden Gruppen.

23% der Männer der A-Gruppe haben an arbeitsfreien Tagen Beschwerden bei Genuß von Alkohol auch in kleineren Mengen (bekommen Kopfschmerzen,

Erbrechen, Herzklopfen usw.), während die entsprechende Prozentziffer für die B-Gruppe 0 ist.

Als nachhaltigere Beschwerden während der Arbeitsperioden geben 85% der Männer der A-Gruppe an, daß sie schlecht Alkohol vertragen, während dies in der B-Gruppe nur bei 31% der Fall ist. In beiden Gruppen klagen 69% über Müdigkeit und 32% bzw. 31% über Nervosität. Für Frauen dominiert das Müdigkeitssymptom bei 73% in der A-Gruppe und bei 60% in der B-Gruppe.

Auch bei Unternehmen 2 dominieren zu Beginn einer Arbeitsperiode Müdigkeit und Kopfschmerzen. Die Gesamtzahl ist hier mit 16 Männern in der A-Gruppe und 17 Männern in der B-Gruppe relativ niedrig. Frauen werden in der A-Gruppe überhaupt nicht und in der B-Gruppe 27 beschäftigt. Ein größerer Unterschied beim Vorkommen der verschiedenen Symptome in den einzelnen Gruppen läßt sich nicht nachweisen.

Bei Unternehmen 3 dominieren Müdigkeit und Kopfschmerzen; bei Männern auch Überempfindlichkeit gegen Alkohol sowohl zu Beginn der Arbeitsperiode wie auch nachhaltiger während der Arbeitsperioden. Ein Überwiegen von Nervosität bei den Männern der A-Gruppe im Verhältnis zur B-Gruppe läßt sich feststellen. Die Frauen der A-Gruppe geben einen höheren Prozentsatz von Müdigkeit sowohl zu Beginn einer Arbeitsperiode wie auch nachhaltiger im Verlauf der Arbeit als die der B-Gruppe an.

Während der ersten Arbeitstage, z. B. nach Urlaub haben, 70—80% Beschwerden in Form von Müdigkeit und Kopfschmerzen ohne größeren Unterschied bei den verschiedenen Exponierungsgruppen. Als Sitz der Kopfschmerzen wurden Stirn und Hinterkopf angegeben; beschrieben wurden sie als „mahlende Schwere". Die Kopfschmerzen pflegen während der ersten 5 Tage anzuhalten und kulminieren während der ersten 2—3 Tage, bisweilen verbunden mit Brechreiz.

Von den nachhaltigeren Beschwerden ist Müdigkeit als dominierendes Symptom bezeichnet worden. Als Mittel dagegen wird körperliche Betätigung im Freien angegeben — das resorbierte Nitroglycerin-Nitroglykol wird „ausgelüftet".

Ein klares Bild über die Beschwerden in Form erhöhter Atemnot bei körperlicher Anstrengung zu bekommen, hat sich als recht schwierig gezeigt. Eine große Anzahl der Arbeiter (über 50% sowohl bei Unternehmen 1 wie bei Unternehmen 3) ist der Ansicht, daß sie bedeutend eher an Atemnot leiden als gleichaltrige Kameraden in anderen Berufen. Bei Arbeitsbelastungsproben erwies sich jedoch die Atmungsfrequenz in nahezu allen Fällen als normal.

Klagen über sog. Abstinenzsymptome an arbeitsfreien Tagen und zu Beginn einer Freizeitperiode kommen nur in vereinzelten Fällen vor. Diese treten dann in der Form von Kopfschmerzen und Übelkeit auf; Gegenmittel sind Nitropräparate in Form von Tabletten oder Kapseln während der ersten arbeitsfreien Tage. Die Arbeiter selbst geben an, daß diese Beschwerden leichterer Art sind, wenn sie ihre Arbeitshandschuhe nach Hause mitnehmen und sie während des Urlaubs jeden Tag einige Stunden benutzen.

Ein Überwiegen bestimmter subjektiver Beschwerden wie Überempfindlichkeit gegen Alkohol hat sowohl bei Unternehmen 1 wie bei Unternehmen 3 innerhalb der A-Gruppe festgestellt werden können (s. Tabelle 4a, b und c).

Zum Resultat der durchgeführten ärztlichen Untersuchungen sei folgendes bemerkt.

Aus den durchgeführten Blutuntersuchungen (Bestimmung des Prozentsatzes für Blutfarbstoff sowie Berechnung der roten Blutkörperchen) lassen sich bedenkliche Umstände oder Abweichungen vom Normalzustand nicht ablesen. Ein Fall von deutlicher Anämie ist festgestellt worden (s. Tabelle 5).

Tabelle 4a. *Unternehmen 1, Vorkommen von subjektiven Symptomen in Prozent verteilt nach Geschlecht, Alter und Grad der Exponierung*

Geschlecht und Berufsgruppe	Gesamtzahl der Arbeitnehmer	Bei Beginn einer Arbeitsperiode						An arbeitsfreien Tagen						Nachhaltigere Beschwerden					
		A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F
Männer A	62	6	44	10	0	0	3	4	1	0	5	0	14	43	4	0	38	3	53
Männer B	16	0	13	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	0	9	2	5
Frauen A	15	1	7	4	0	0	0	2	1	0	1	0	0	11	3	0	6	0	4
Frauen B	15	3	7	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	9	4	0	6	2	2
		Prozentsatz																	
Männer A	100	10	71	16	0	0	5	6	2	0	8	0	23	69	6	0	61	5	85
Männer B	100	0	81	13	6	0	0	0	0	0	0	0	0	69	0	0	56	13	31
Frauen A	100	7	47	27	0	0	0	13	7	0	7	0	0	73	20	0	40	0	27
Frauen B	100	20	47	7	0	0	0	0	13	0	0	0	0	60	27	0	40	13	13

A: Müdigkeit, B: Kopfschmerzen, C: Erbrechen, D: Atemnot, E: Brustschmerzen, F: Überempfindlichkeit gegen Alkohol.

Tabelle 4b. *Unternehmen 2, Vorkommen von subjektiven Symptomen in Prozent verteilt nach Geschlecht, Alter und Grad der Exponierung*

Geschlecht und Berufsgruppe	Gesamtzahl der Arbeitnehmer	Bei Beginn einer Arbeitsperiode						An arbeitsfreien Tagen						Nachhaltigere Beschwerden					
		A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F
Männer A	16	14	14	6	2	2	6	2	1	0	0	0	2	7	12	2	3	1	9
Männer B	17	10	15	5	6	1	8	0	0	0	1	0	1	12	10	2	6	1	6
Frauen A	—																		
Frauen B	27	22	22	9	6	7	0	9	4	0	3	1	4	14	20	1	8	1	7
		Prozentsatz																	
Männer A	100	88	88	38	13	13	38	13	6	0	0	0	13	44	75	13	19	6	38
Männer B	100	59	88	29	35	6	47	0	0	0	6	0	6	71	59	12	35	6	53
Frauen A	—																		
Frauen B	100	81	81	33	22	26	0	33	15	0	11	4	15	52	74	4	30	4	26

A: Müdigkeit, B: Kopfschmerzen, C: Erbrechen, D: Atemnot, E: Brustschmerzen, F: Überempfindlichkeit gegen Alkohol.

Tabelle 4c. *Unternehmen 3, Vorkommen von subjektiven Symptomen in Prozent verteilt nach Geschlecht, Alter und Grad der Exponierung*

Geschlecht und Berufsgruppe	Gesamtzahl der Arbeitnehmer	Bei Beginn einer Arbeitsperiode						An arbeitsfreien Tagen						Nachhaltigere Beschwerden					
		A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F
Männer A	45	41	39	16	26	8	31	20	3	0	20	6	25	39	22	2	25	25	31
Männer B	18	15	16	3	12	2	10	5	0	0	9	3	10	15	10	0	12	5	10
Frauen A	19	15	15	7	10	2	3	4	0	0	7	0	3	12	8	1	9	3	3
Frauen B	26	12	20	8	10	6	7	6	2	1	8	4	6	10	12	1	9	5	7
Prozentsatz																			
Männer A	100	91	87	36	58	18	69	44	7	0	44	13	56	87	49	4	56	33	69
Männer B	100	83	89	17	67	11	56	28	0	0	50	17	56	83	56	0	67	28	56
Frauen A	100	79	79	37	53	11	16	21	0	0	37	0	16	63	42	5	47	16	16
Frauen B	100	46	77	31	38	23	27	23	8	4	31	15	23	38	46	4	35	19	27

A: Müdigkeit, B: Kopfschmerzen, C: Erbrechen, D: Atemnot, E: Brustschmerzen, F: Überempfindlichkeit gegen Alkohol.

Tabelle 5. *Hämoglobin-Prozentsatz und Anzahl roter Blutkörperchen*

	Männer				Frauen			
	insgesamt	Alter in Jahren			insgesamt	Alter in Jahren		
		unter 30	30—49	50 und mehr		unter 30	30—49	50 und mehr
Unternehmen 1								
Hb (Anzahl Arbeiter)								
Männer, über 85%	77	25	38	14	30	8	22	—
Frauen, über 75%								
Männer, unter 85%	1	—	—	1	—	—	—	—
Frauen, unter 75%								
Rote Blutkörperchen (Anzahl Arbeiter)								
über 4 Millionen	77	25	38	14	28	7	21	—
unter 4 Millionen	1	—	—	1	2	1	1	—
Unternehmen 2								
Hb (Anzahl Arbeiter)								
Männer, über 85%	30	3	20	7	22	7	8	7
Frauen, über 75%								
Männer, unter 85%	3	—	1	2	5	1	3	1
Frauen, unter 75%								
Rote Blutkörperchen (Anzahl Arbeiter)								
über 4 Millionen	33	3	21	9	15	2	7	6
unter 4 Millionen	—	—	—	—	12	6	4	2
Unternehmen 3								
Hb (Anzahl Arbeiter)								
Männer, über 85%	58	11	35	12	44	13	28	3
Frauen, über 75%								
Männer, unter 85%	5	3	—	2	1	1	—	—
Frauen, unter 75%								
Rote Blutkörperchen (Anzahl Arbeiter)								
über 4 Millionen	57	12	32	13	33	6	24	3
unter 4 Millionen	6	2	3	1	12	8	4	—

Die gemessenen *Pulsfrequenzen zu Beginn und zu Ende einer Arbeitsperiode* scheinen den normalen Werten zu entsprechen. Bei Einwirkung von Nitroglykol kann die Pulsfrequenz nach einiger Zeit Arbeit auf über 90 Schläge je Minute steigen. Eine allgemeine Tendenz in dieser Richtung hat sich aus dem Material nicht herauslesen lassen. Nur 2 Fälle erhöhter Pulstätigkeit sind festgestellt worden. Über diese wird weiter unten genauer berichtet (s. Tabelle 6).

Tabelle 6. *Pulstätigkeit zu Beginn und am Ende einer Arbeitsperiode*
Schläge je Minute, arithmetischer Durchschnitt

	Männer				Frauen			
	insgesamt	davon im Alter (Jahre)			insgesamt	davon im Alter (Jahre)		
		unter 30	30 bis 49	50 und mehr		unter 30	30 bis 49	50 und mehr
Unternehmen 1								
a) nach arbeitsfreiem Tag	73	71	74	71	74	78	73	—
b) nach Schluß einer Arbeitsperiode	72	72	72	71	74	76	73	—
Unternehmen 2								
a) nach arbeitsfreiem Tag	70	64	72	70	76	74	75	77
b) nach Schluß einer Arbeitsperiode	74	69	75	74	81	81	80	81
Unternehmen 3								
a) nach arbeitsfreiem Tag	73	75	73	72	85	84	86	85
b) nach Schluß einer Arbeitsperiode	73	76	72	73	79	77	79	85

Der Puls ist nach 15 min Ruhe gemessen.

Bei Unternehmen 2 sind verhältnismäßig mehr Arbeiter mit erhöhtem Blutdruck als bei Unternehmen 1 und 3 beschäftigt, aber in Anbetracht des häufigen Vorkommens von erhöhtem Blutdruck bei älteren Arbeitern ist es wenig wahrscheinlich, daß dies mit den Arbeitsverhältnissen in Zusammenhang steht[13].

Der für den systolischen Blutdruck innerhalb der verschiedenen Altersgruppen festgestellte Durchschnittswert steht in gutem Verhältnis zum Normalwert, wie aus den Tabelle 7a, b und c hervorgeht.

Ein bemerkenswerter Unterschied im Blutdruck vor und nach einer Arbeitsperiode war nicht festzustellen. Bei Unternehmen 2 ist bei 3 Männern unter 30 Jahren eine Erhöhung der Mittelamplitude um 20 nnd mehr festgestellt worden. Deren Blutdruck ergibt sich aus Tabelle 8.

Daß der Unterschied in der Mittelamplitude innerhalb dieser Gruppe so groß ist, beruht auf dem relativ niedrigen diastolischen Blutdruck bei einem asthenischen Mann und ist wahrscheinlich kein genereller Beweis für Nitrowirkung. Dagegen ist es möglich, daß der niedrige diastolische Blutdruck bei dem 25jährigen Mann auf Nitroglycerinwirkung zurückzuführen sein kann.

Tabelle 7a. *Unternehmen 1*

Arithmetischer Durchschnitt	Männer (Alter in Jahren)			Frauen (Alter in Jahren)		
	unter 30	30—49	50 und mehr	unter 30	30—49	50 und mehr
a) nach arbeitsfreiem Tag						
systolischer Blutdruck mm Hg	113	106	116	104	111	—
diastolischer Blutdruck mm Hg	64	66	70	63	66	—
Amplitude mm Hg	49	40	46	41	45	—
b) am Schluß einer Arbeitsperiode						
systolischer Blutdruck mm Hg	118	108	119	104	110	—
diastolischer Blutdruck mm Hg	66	69	74	61	65	—
Amplitude mm Hg	52	39	45	43	45	—
Veränderung der Amplitude nach arbeitsfreiem Tag mm Hg	−3	+1	+1	−2	±0	—

Tabelle 7b. *Unternehmen 2*

Arithmetischer Durchschnitt	Männer (Alter in Jahren)			Frauen (Alter in Jahren)		
	unter 30	30—49	50 und mehr	unter 30	30—49	50 und mehr
a) nach arbeitsfreiem Tag						
systolischer Blutdruck mm Hg	108	130	137	112	122	156
diastolischer Blutdruck mm Hg	67	81	81	67	81	89
Amplitude mm Hg	41	49	56	45	41	67
b) am Schluß einer Arbeitsperiode						
systolischer Blutdruck mm Hg	137	146	144	128	144	179
diastolischer Blutdruck mm Hg	73	87	92	81	92	100
Amplitude mm Hg	64	59	52	47	52	79
Veränderung der Amplitude nach arbeitsfreiem Tag mm Hg	−23	−10	+4	−2	−11	−12

Tabelle 7c. *Unternehmen 3*

Arithmetischer Durchschnitt	Männer (Alter in Jahren)			Frauen (Alter in Jahren)		
	unter 30	30—49	50 und mehr	unter 30	30—49	50 und mehr
a) nach arbeitsfreiem Tag						
systolischer Blutdruck mm Hg	139	143	150	129	139	168
diastolischer Blutdruck mm Hg	81	91	100	78	84	108
Amplitude mm Hg	56	52	50	51	55	60
b) am Schluß einer Arbeitsperiode						
systolischer Blutdruck mm Hg	134	140	144	126	135	167
diastolischer Blutdruck mm Hg	79	88	95	79	83	113
Amplitude mm Hg	55	52	49	47	52	54
Veränderung der Amplitude nach arbeitsfreiem Tag mm Hg	+1	±0	+1	+4	+3	+6

Tabelle 8

geb. 1931 vor Arbeitsperiode	110/70	Puls, EKG keine Besonderheiten
nach Arbeitsperiode	140/90	
geb. 1929 vor Arbeitsperiode	105/60	Puls, EKG keine Besonderheiten
nach Arbeitsperiode	130/50	(Astheniker)
geb. 1930 vor Arbeitsperiode	110/70	Puls, EKG keine Besonderheiten
nach Arbeitsperiode	140/80	

Wie früher erwähnt, tendiert Nitroglycerin dahin, sowohl den systolischen wie den diastolischen Blutdruck zu senken. Das ist der sozusagen akute Effekt des Nitroglycerins. Über einen chronischen Effekt dieses Stoffes weiß man nichts Sicheres. Nitroglykol hat dagegen eine nachhaltig dahin zielende Wirkung, nach einiger Zeit der Exponierung den diastolischen Druck unter gleichzeitiger Senkung des systolischen Drucks zu erhöhen. Bei einem Arbeiter, der mit beiden Stoffen arbeitet, kann jedoch die Erhöhung des diastolischen Druckes durch die akute Nitroglycerin-Wirkung verdeckt werden, so daß sie erst nach ein- oder zweitägigem Aufhören der Exponierung hervortritt, wenn die relativ schnell vorübergehende Wirkung des Nitroglycerins verschwunden ist.

Im gesamten Material sind 6 Fälle festgestellt worden, in denen der diastolische Druck nach arbeitsfreiem Tag auf über 90 mm Hg gestiegen war und gleichzeitig die Amplitudenminderung 20 mm Hg und mehr betragen hatte.

Davon sind 4 Männer und 2 Frauen. Das Alter der Männer ist 43, 48, 49 und 52 Jahre. Drei von diesen sind mit Kneten beschäftigt, einer mit Nitroherstellung. Die Frauen sind 35 bzw. 39 Jahre alt. Die Tätigkeit der einen besteht in Verpacken, die der anderen in Nitroherstellung. Somit gehören 3 zur Gruppe A und 3 zur Gruppe B. Bei zweien (1 Mann und 1 Frau) ist eine Erhöhung der Pulsfrequenz auf mehr als 90 Schläge in der Minute festgestellt worden, bei dem einen (Mann) von 80 bei Beginn einer Arbeitsperiode bis 92 Schläge in der Minute, in dem anderen Fall (Frau) von 100 bis 104 Schläge in der Minute. Bei zweien (Männern) ergab die EKG-Untersuchung vor und nach Arbeitsbelastung nichts Besonderes. Bei zweien der Männer wurden leichtere Veränderungen sowohl vor wie nach Proben der vorgenannten Art festgestellt, die jedoch keine typischen Zeichen für Nitrowirkung ergaben. Bei den beiden Frauen zeigten sich keine EKG-Veränderungen. Nur 1 Mann von allen 6 klagte über Brustschmerzen bei Beginn einer Arbeitsperiode, die auch während der Arbeitsperiode stärker zu verspüren sind. Dieser gehörte zur Gruppe A und sein EKG wies leichtere Veränderungen auf.

Unter den Männern beruht bei den beiden ersten der Unterschied in der Amplitude auf einer leichten Steigerung des systolischen Druckes nach der Arbeit. Es handelt sich also nicht um Nitrowirkung in Form gesteigerten diastolischen Drucks. Bei Nr. 3, der leicht erhöhten Blutdruck hat, zeigt sich eine mäßige Steigerung des diastolischen Druckes nach arbeitsfreiem Tag mit einer leichten Pulserhöhung nach Schluß der Arbeit. EKG-Veränderungen sind hier nicht nachgewiesen. Über subjektive Symptome klagt er nicht. Beide Frauen haben mäßig erhöhten Blutdruck und klagen nicht über subjektive Beschwerden.

Tabelle 9

Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Exponierungs-Gruppe	Blutdruck vor Arbeitsperiode	Blutdruck nach Arbeitsperiode	Puls	EKG	Brust-schmerzen	Kopf-schmerzen
1	M	43	B	150/100	170/100	normal	normal	0	0
2	M	48	A	120/100	140/100	normal	Veränderung vor und nach Arbeits-belastungs-Probe	0	Zu Beginn einer Arbeits-periode
3	M	49	A	165/110	165/80	80—92	normal	0	0
4	M	52	A	130/100	130/80	normal	Veränderung vor und nach Arbeits-belastungs-Probe	ständig	0
5	F	35	B	175/110	175/90	100—104	normal	0	0
6	F	39	B	170/115	175/100	normal	normal	0	0

Tabelle 10. *EKG*

	Männer insgesamt	Männer davon im Alter (in Jahren) unter 30	Männer 30 bis 49	Männer 50 und mehr	Frauen insgesamt	Frauen davon im Alter (in Jahren) unter 30	Frauen 30 bis 49	Frauen 50 und mehr
Unternehmen 1								
EKG (Anzahl Arbeiter)								
Normal	68	25	31	12	29	7	22	—
Veränderung nach Arbeits-belastungs-Probe	1	—	—	1	1	1	—	—
Veränderung vor und nach Arbeitsbelastungs-Probe . . .	9	—	7	2	—	—	—	—
Unternehmen 2								
EKG (Anzahl Arbeiter)								
Normal	31	3	20	8	22	8	11	3
Veränderung nach Arbeits-belastungs-Probe	—	—	—	—	3	—	—	3
Veränderung vor und nach Arbeitsbelastungs-Probe . . .	2	—	1	1	2	—	—	2
Unternehmen 3								
EKG (Anzahl Arbeiter)								
Normal	58	14	33	11	37	13	24	—
Veränderung nach Arbeits-belastungs-Probe	—	—	—	—	—	—	—	—
Veränderung vor und nach Arbeitsbelastungs-Probe . . .	5	—	2	3	8	1	4	3

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß von den 6 Nitroarbeitern, bei denen der diastolische Druck nach arbeitsfreiem Tag auf über

90 mm Hg gestiegen war und gleichzeitig die Minderung der Amplitude 20 mm Hg und darüber betragen hatte, 4 einen leicht erhöhten Blutdruck aufweisen. Einer hat unveränderten diastolischen Druck sowohl nach arbeitsfreiem Tag wie nach der Arbeitswoche. Einer (Nr. 4) weist eine Steigerung des diastolischen Druckes von 80—100 auf, hat EKG-Veränderungen vom Typ Links-Übergewicht und gibt an, daß er sowohl an arbeitsfreien Tagen wie im Verlauf der Arbeitswoche an Herzschmerzen leide. In diesem Fall kann man nicht die Möglichkeit ausschließen, daß die Symptome durch Nitroglykol hervorgerufen sind.

Bei näherer Untersuchung der 31 Arbeiter, die EKG-Veränderungen zeigten, ergibt sich, daß es sich durchgehend um leichte EKG-Veränderungen handelt, z. B. vom Typ Links-Übergewicht bei Personen mit Anlage zu erhöhtem Blutdruck sowie mäßigen Veränderungen bei organischem Herzfehler. Die typischen Veränderungen im Elektrokardiogramm, die nach der Literatur durch Nitroeinwirkung entstehen können, haben im Material nicht nachgewiesen werden können (verlängerter P-R-Intervall, „low voltage" mit negativem T., aufgespaltener QRS-Komplex).

Die *Arbeitsbelastungsproben* sind in Form von dosiertem Ergometer-Radfahren mit Kontrolle der Puls- und Atemtätigkeit ausgeführt worden. Diese Werte sind dann für die Berechnung des maximalen Sauerstoffaufnahmevermögens (nach der Methode von Astrand) und des entsprechenden Sauerstoffverbrauchs je kg Körpergewicht und Minute zugrunde gelegt worden. Alle Arbeiter wurden zuerst mit 300 kg/min belastet, nach 6 min wurde die Belastung auf 600 kg/min erhöht, nach weiteren 6 min auf 900 kg/min und während der letzten 6 min-Periode auf 1200 kg/min. Der Puls wurde jede zweite und die Atemtätigkeit jede 6. min gemessen. Wenn die Pulstätigkeit auf über 150—160 Schläge je Minute stieg oder wenn der Patient über irgendwelche Beschwerden klagte, wurde die Probe in der Regel abgebrochen.

Die Resultate zeigen, daß man unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht bei den Arbeitsbelastungsproben überwiegend normale Werte erhalten hat. Von denen, die jedoch eine geringere physische Arbeitsfähigkeit als der Durchschnitt aufwiesen, gehören etwa 75% zur Gruppe B, d. h. sind in geringerem Grad der Exponierung für Nitroglycerin-Nitroglykol ausgesetzt. Nur etwa 25% gehören der Gruppe A an. In 14 von insgesamt 15 Fällen waren bei ärztlicher Untersuchung organische Symptome, die die herabgesetzte Arbeitskapazität erklären könnten und die nicht mit Nitroexponierung zusammenhingen, nachweisbar. Nur bei 1 Arbeitsnehmer hat sich die geringere Arbeitsfähigkeit nicht durch ärztliche Untersuchung klarstellen lassen. Dieser arbeitet jedoch im Trockenhaus, das vor Arbeitsbeginn gelüftet wird und ist somit nach den erhaltenen Aufgaben sehr wenig von Nitroglycerin-Nitroglykol ausgesetzt.

Zusammenfassend kann also hervorgehoben werden, daß bei den vorgenommenen Arbeitsbelastungsproben eine Herabsetzung der physischen

Tabelle 11

Geschlecht	Alter (Jahre)	Arbeitsgruppe	O_2-Verbrauch ml/kg Körpergewicht/min	Gewicht	Größe	EKG	Puls vor Arbeitsprozeß	Blutdruck	Hb (%)	Bemerkung
						Unternehmen 1				
M	23	B	25,1	74	171	normal	normal	normal	98	
M	27	A	25,7	77	181	normal	normal	normal	105	Chronischer Magenkatarrh, Asthenie
						Unternehmen 2				
M	35	B	18,5	86,5	174	normal	normal	Hypertonie	96	Erhöhter Blutdruck
M	42	A	23,0	92	176	normal	normal	normal	89	Fettsucht
M	42	B	29,0	93	175	normal	normal	Hypertonie	96	Fettsucht, erhöhter Blutdruck
M	49	B	20,8	77	174	Mitralis-P M	normal	normal	94	VOC + Kropf Basedowi
M	52	A	27,1	89	175	Links-Übergewicht	normal	Hypertonie	115	Fettsucht, erhöhter Blutdruck
F	22	B	26,8	49	162	normal	normal	normal	75	Asthma
F	61	B	23,5	77	161	Links-Übergewicht	normal	Hypertonie	93	Erhöhter Blutdruck, Cor incomp.
F	63	B	22,6	67	164	Links-Übergewicht	100	Hypertonie	93	Diabetes, erhöhter Blutdruck
F	64	B	8,5	71	151	Links-Übergewicht	normal	Hypertonie	82	Erhöhter Blutdruck, „Niemals bisher geradelt"
						Unternehmen 3				
M	25	A	26,5	66	177	normal	normal	normal	55	Anämie
M	32	B	25,9	85	163	normal	normal	normal	92	Fettsucht + Asthma
F	47	B	12,1	74	157	Links-Übergewicht	normal	Hypertonie	100	Fettsucht + erhöhter Blutdruck
F	51	B	21,3	99	161	rechter Arborisationsblock, neg. T_3	normal	Hypertonie	95	Fettsucht + erhöhter Blutdruck + rechter Arborisationsblock

Arbeitsfähigkeit infolge von Nitroeinwirkung nicht hat nachgewiesen werden können.

Um das Bild des Gesundheitszustandes der untersuchten Personen zu vervollständigen, ist auch die *Abwesenheit* kontrolliert worden und zwar sowohl hinsichtlich der Zahl der Anlässe wie der Tage je Arbeiter (s. Tabellen 12a, b und c).

Tabelle 12a. *Abwesenheit; Anzahl der Fälle und Tage je Jahresarbeiter und Halbjahr (betrifft die Zeit Januar bis Juni 1954), unterteilt nach Geschlechtern und Exponierungsgruppen. Unternehmen 1*

1	2	3	4		5		6	
Geschlecht und Exponierungsgruppe	Altersgruppe (Jahre)	Anzahl Arbeiter	Krankheit Anzahl		Unglücksfall Anzahl		Urlaub Anzahl	
			Fälle	Tage	Fälle	Tage	Fälle	Tage
Männer A	bis 29	18	1,4	7,7	—	—	1,2	1,7
	30 und älter	44	1,3	4,0	0,1	1,1	1,1	1,4
Männer B	Alle	62	1,4	5,0	0,1	0,7	1,1	1,5
	bis 29	7	2,0	2,9	—	—	1,6	2,8
	30 und älter	9	1,3	9,2	—	—	0,7	0,7
Frauen A	Alle	16	1,6	6,4	—	—	1,1	1,6
	bis 29	5	1,8	13,0	—	—	2,4	2,8
	30 und älter	10	2,7	9,4	0,1	1,5	2,1	3,1
Frauen B	Alle	15	2,4	10,6	0,1	1,0	2,2	3,0
	bis 29	3	1,0	2,7	—	—	1,5	1,5
	30 und älter	12	1,8	3,7	—	—	1,8	5,0
	Alle	15	1,7	3,6	—	—	1,6	4,1

Tabelle 12b. *Abwesenheit; Anzahl der Fälle und Tage je Jahresarbeiter (betrifft das Jahr 1953), unterteilt nach Geschlechtern und Exponierungsgruppen. Unternehmen 2*

1	2	3	4		5		6	
Geschlecht und Exponierungsgruppe	Altersgruppe (Jahre)	Anzahl Arbeiter	Krankheit Anzahl		Unglücksfall Anzahl		Urlaub Anzahl	
			Fälle	Tage	Fälle	Tage	Fälle	Tage
Männer A	bis 29	3	—	—	0,7	9,0	1,6	4,7
	30 und älter	13	0,8	3,3	0,2	5,4	1,7	5,5
Männer B	Alle	16	0,6	2,7	0,3	6,1	1,7	5,4
	bis 29	—	—	—	—	—	—	—
	30 und älter	17	1,2	15,9	0,1	2,0	0,3	0,3
Frauen A	Alle	17	1,2	15,9	0,1	2,0	0,3	0,3
	bis 29	—	—	—	—	—	—	—
	30 und älter	—	—	—	—	—	—	—
Frauen B	Alle	—	—	—	—	—	—	—
	bis 29	8	1,6	6,0	0,3	5,1	2,6	3,5
	30 und älter	19	1,6	10,6	0,1	2,7	2,0	2,6
	Alle	27	1,6	9,3	0,1	3,4	2,2	2,9

Daraus geht hervor, daß bei Unternehmen 1 die Abwesenheit auf Grund von Krankheit in der Zeit Januar bis Juni 1954 zwischen den Männern der A- und B-Gruppe etwas variiert mit Überwiegen der weniger exponierten Arbeitnehmer. Bei den Frauen, deren Gruppen klein sind, ist die Ziffer für Abwesenheit wegen Erkrankung in der A-Gruppe erheblich höher als in der B-Gruppe.

Bei Unternehmen 2, bei dem die Gruppen durchweg klein sind, fehlen die Männer der B-Gruppe erheblich häufiger wegen Krankheit als die der A-Gruppe.

Tabelle 12c. *Abwesenheit; Anzahl der Fälle und Tage je Jahresarbeiter und Halbjahr (betrifft die Zeit Juni bis November 1954), unterteilt nach Geschlechtern und Exponierungsgruppen. Unternehmen 3*

1	2	3	4		5		6	
Geschlecht und Exponierungsgruppe	Altersgruppe (Jahre)	Anzahl Arbeiter	Krankheit Anzahl		Unglücksfall Anzahl		Urlaub Anzahl	
			Fälle	Tage	Fälle	Tage	Fälle	Tage
Männer A	bis 29	13	1,2	1,7	0,2	1,5	1,1	1,5
	30 und älter	32	0,1	0,1	0,0	0,0	0,9	1,5
Männer B	Alle	45	0,4	0,6	0,1	0,4	0,9	1,5
	bis 29	1	—	—	—	—	1,0	1,0
	30 und älter	17	0,3	0,4	—	—	0,3	0,3
Frauen A *	Alle	18	0,3	0,4	—	—	0,3	0,3
	bis 29	11	1,6	5,4	—	—	2,5	4,6
	30 und älter	8	1,1	3,6	—	—	4,8	9,3
Frauen B	Alle	19	1,4	4,6	—	—	3,4	6,5
	bis 29	3	1,0	1,0	—	—	3,3	4,3
	30 und älter	23	0,6	1,8	—	—	4,1	7,6
	Alle	26	0,6	1,7	—	—	4,0	7,2

* Davon viele Halbtagsangestellte.

Weibliche Arbeitskräfte werden hier innerhalb der A-Gruppe nicht beschäftigt. Die Untersuchungszeit umfaßt das ganze Jahr 1953.

Bei Unternehmen 3 ist die Abwesenheit wegen Erkrankung in der Zeit Juni bis November 1954 bei den Männern der A- und B-Gruppe ungefähr gleich. Für Frauen ist die entsprechende Ziffer in der A-Gruppe erheblich höher als in der B-Gruppe. Die in Frage kommenden Gruppen sind jedoch verhältnismäßig so klein, daß irgendwelche statistisch belegten Schlußsätze nicht gezogen werden können.

Zusammenfassend sei also hervorgehoben, daß eine allgemeine Tendenz zu erhöhter Abwesenheit bei den stärker exponierten Arbeitnehmern (A-Gruppe) im Vergleich zu den weniger exponierten nicht vorliegt. Außerdem ergab ein Vergleich der Abwesenheit von Nitroarbeitern wegen Erkrankung bei Unternehmen 2 keine höhere Anfälligkeit bei diesen als bei der Gesamtzahl der Arbeiter des Unternehmens.

Das Resultat der vorgenommenen Untersuchungen des Gesundheitszustandes von den Nitroarbeitern kann also dahin zusammengefaßt werden, daß die subjektiven Symptome, die erfahrungsgemäß bei der Wirkung von Nitroglycerin-Nitroglykol ausgesetzten Personen aufzutreten pflegen, bei diesen Arbeitern gewöhnlich vorhanden waren, daß aber irgendwelche *beständigen* Anzeichen für verschlechterten Gesundheitszustand als Folge von Nitroeinwirkung *nicht* haben nachgewiesen werden können. Nur in einem Fall hat man leichte Veränderungen, die auf Nitroglykolwirkung beruhen können, festgestellt.

III. Vorbeugende Maßnahmen

Einige Richtlinien für die weitere Arbeit zwecks Erhaltung der Gesundheit der Arbeitnehmer mögen hier an Hand von Erfahrungen, die im Ausland und gelegentlich der vorstehenden Untersuchung gewonnen sind, gegeben werden.

A. Nitroglycerin-Nitroglykol-Dämpfe sind durch technische Maßnahmen, wie z. B. Ansaugen oder durch allgemeine mechanische Ventilation zu entfernen. In den Arbeitsräumen und an den verschiedenen Arbeitsplätzen sind regelmäßig Luftanalysen vorzunehmen, um die Wirkung der vorerwähnten Maßnahmen zu kontrollieren. Der Gehalt darf 2—5 mg NG/m³ Luft (Mittelwert bei 8 Std Aufenthalt je Tag) nicht übersteigen.

B. Die persönliche Hygiene muß besonders darauf eingerichtet sein, zu verhindern, daß die Haut mit Nitroglycerin-Nitroglykol in Berührung kommt. Vorkommendenfalls sofortiges gründliches Waschen mit Wasser und Seife. Bei Arbeit mit Nitrokörpern sollen in der Regel Handschuhe getragen werden. Vor jeder Mahlzeit sind die Hände zu waschen. Eßwaren und Getränke dürfen nicht in den Arbeitsräumen verwahrt werden und die Mahlzeiten sind in dafür bestimmten Eßräumen einzunehmen.

C. Ärztliche Untersuchung aller neu angestellten Arbeitnehmer ist vorzunehmen.

D. Regelmäßige Untersuchung des Gesundheitszustandes aller Arbeitnehmer ist einmal jährlich vorzunehmen.

Um die Arbeitnehmer in einem guten Gesundheitszustand zu erhalten, sollen diese unter ständiger ärztlicher Kontrolle stehen. Vorschläge für die Untersuchung neu angestellter Arbeitskräfte und für die laufenden Kontrolluntersuchungen folgen nachstehend.

Jeder Arbeitnehmer, der in der Sprengstoffindustrie mit Arbeit, die mit Exponierung von Nitroglycerin-Nitroglykol verbunden ist, beschäftigt werden soll, ist vor der Anstellung genau auf seinen Gesundheitszustand zu untersuchen. Diese Untersuchung soll umfassen: 1. Aufnahme einer Anamnese; 2. Physikalische Untersuchung verbunden mit den a) üblichen Laboratoriumsproben b) Elektrokardiogramm, c) Schirmbilduntersuchung von Lungen und Herz.

Alljährlich ist eine genaue Untersuchung des Gesundheitszustandes unter besonderer Berücksichtigung des Herz-Gefäß-Systems vorzunehmen. Bei Nitroglycerin-Nitroglykol-exponierten Arbeitern sind jährlich einmal Blutdruck und Elektrokardiogramm zu kontrollieren. Der Blutdruck ist sowohl nach Beendigung einer Arbeitsperiode wie auch nach einem arbeitsfreien Tag zu kontrollieren, um eventuell „maskierte" chronische Nitroglykolwirkung aufdecken zu können.

Arbeiter mit den folgenden Krankheiten sind für Beschäftigung mit Nitrokörpern ungeeignet: a) rheumatische Herzkrankheiten; b) erhöhter Blutdruck; c) deutliche krankhafte Veränderungen im Elektrokardiogramm; d) wiederkommende Magengeschwüre; e) großer Aderbruch; f) Lues, behandelt oder nicht behandelt.

Wiederholte Untersuchungen des Gesundheitszustandes für alle Arbeitnehmer sind vorzunehmen in der Regel einmal jährlich; öfter: 1. wenn sich krankhafter Veränderungen zeigen; 2. bei häufigerer Abwesenheit.

Den Arbeitern ist zeitweise statt der Beschäftigung mit Nitrokörpern andere Arbeit zuzuweisen 1. wenn jemand erhöhter Exponierung stärkeren Grades ausgesetzt war; 2. bei Anzeichen von signifikativen EKG-Veränderungen; 3. bei Anzeichen von Magengeschwür.

In folgenden Fällen hat Beschäftigung mit Nitrokörpern dauernd zu unterbleiben: 1. ernstere EKG-Veränderungen, 2. Herzinsuffizienz, 3. Magengeschwür-Rückfälle.

Ebenso ist jeder Arbeiter, der auch nur vorübergehend der Wirkung besonders hoher Konzentration ausgesetzt war, zu untersuchen sowie jeder, der über bestimmte subjektive Symptome wie Brustschmerzen usw. klagt.

Zusammenfassung

Bei drei schwedischen Sprengstoffabriken sind sämtliche Arbeiter, die in ihrer Arbeit der Wirkung von Nitroglycerin-Nitroglykol ausgesetzt waren (276), ärztlich untersucht worden. Das Resultat zeigt, daß subjektive Beschwerden, die wahrscheinlich von Nitroglycerin-Nitroglykol verursacht sind, relativ oft vorkommen. Anzeichen für anhaltende Verschlechterung des Gesundheitszustandes liegen dagegen nicht vor und bei Aufteilung der untersuchten Arbeitnehmer in 2 Gruppen, wobei man die mehr gefährdete Gruppe mit der weniger gefährdeten verglichen hat, hat ein Unterschied im Gesundheitszustand nicht nachgewiesen werden können. Bei Untersuchung der Abwesenheitsfrequenz hat sich auch daraus kein Beleg für eine erhöhte Kränklichkeit ergeben.

Als vorbeugende Maßnahmen werden vorgeschlagen Senkung der Luftkonzentration Nitroglycerin-Nitroglykol unter 2—5 mg/m³ Luft und Vornahme regelmäßiger Luftanalysen auf den verschiedenen Arbeitsplätzen. Der Resorption durch die Haut wird durch sorgfältige persönliche Kontrolle vorgebeugt.

Weiter wird obligatorische ärztliche Untersuchung neu angestellten Personals sowie regelmäßig wiederkehrende, vorschlagsweise jährliche, ärztliche Untersuchung der Arbeitnehmer vorgeschlagen.

Literatur

[1] Apéria, A.: Salpetersyreestrar och cirkulationen. Hygiea (Stockh.) **98**, 744 (1936). — [2] Baader, E. W.: Gewerbekrankheiten. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1954. — [3] Barsotti, M.: Attacchi stenocardici nèi lavoratori addetti alla produzione delle dinamiti con nitroglicolo. Milano 1953. — [4] Foulger, J. H.: E. I. du Pont de Nemours & Comp., Wilmington, Delaware. Persönliche Mitteilung, 15. Dez. 1953. — [5] McGee, L. C.: Hercules Powder Comp., Wilmington, Delaware. Persönlich Mitteilung, 25. Nov. 1953. — [6] Gerle, B.: Dynamite encephalosis. Acta psychiatr. (Kopenh.) **21**, 1—3 (1946). — [7] Gross, E., M. Bock u. F. Hellrung: Zur Toxikologie des Nitroglykols im Vergleich zu der des Nitroglycerins. Arch. of Path. **200**, 271—304 (1942). — [8] Hunter, D.: The diseases of occupations. London 1955. — [9] Johnstone, R. T.: Occupational medicine and industrial hygiene. St. Louis: C. V. Mosby Comp. 1948. — [10] Koelsch, Fr.: Lehrbuch der Arbeitshygiene. Stuttgart 1953/54. — [11] Oettingen, W. F. v.: The effects of aliphatic nitrous and nitric acid esters on the physiological functions with special reference to their chemical constitution. U.S. Publ. Health Service, Nat. Inst. of Health Bull. No 186, 1946. Washington. — [12] Patty, F. A.: Industrial hygiene and toxicology. New York u. London: Interscience Publ. 1948/49. — [13] Pickering, G. W.: High blood pressure. London 1955. — [14] Stein, W.: Über den

Wirkungsmechanismus chronisch-inhalativer Nitroglykoleinwirkung. Arch. Gewerbepath. **15**, 19 (1956). — [15a] SYMANSKI, H.: Schwere Gesundheitsschädigungen durch berufliche Nitroglykoleinwirkung. Arch. f. Hyg. **2**, 136 (1952). — [15b] SYMANSKI, H.: Gravi lesioni organiche da intossicazione da nitroglicolo nella industria degli esplosivi. Folia med. (Napoli) **11**, 741 (1952). — [16] WILANDER, O.: Förgiftningsrisken vid sprängämnes- och ammunitionstillverkningen. Nord. Hyg. Tidskr. **25**, 23 (1944). — [17a] VOGEL, W.: Über Hexogenvergiftungen beim Menschen. Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz **1**, 51 (1951). — [17b] VOGEL, W.: Über die physiologische Wirkung flüchtiger Salpetersäureester. Verh. dtsch. Ges. Arbeitssch. **2**, 67 (1954).

Prof. Dr. SVEN FORSSMAN und Dr. NILS MASRELIEZ, Schwedischer Zentralarbeitgeberverband, Stockholm; Dr. G. JOHANSSON, Bofors, Dr. G. SUNDELL, Grängesberg; Dozent Dr. O. WILANDER und Dr. G. BOSTRÖM, Zentralkrankenhaus Örebro (Schweden)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 178—183 (1958)

Aus der Ambulanz für industrielle Neurologie und aus den elektrobiologischen Laboratorien der Neurologischen Klinik der Karls-Universität Prag
(Vorstand: Akademiker-Prof. Dr. med. Kamil Henner)

Messungen elektrocutaner Leitungskurven bei Werktätigen unter Einwirkung ionisierender Strahlen *

Von
Eliška Klimková-Deutschová und Jitka Odvárková, Prag

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 21. August 1957)

In der täglichen Praxis der industriellen Neurologie begegnen wir oft wenig ausgeprägten neurologischen Befunden, besonders im Bereiche der vegetativen Funktionen, welche an und für sich nicht genügend objektive Beweise für die subjektiven Beschwerden des Kranken liefern. Besonders Sensibilitätsstörungen und mit denselben verbundene Änderungen tragen den Stempel der Subjektivität. Wir suchten daher nach einer feineren Methodik, die uns helfen sollte, ähnliche Störungen zu objektivisieren.

Bei Werktätigen, die unter Einwirkung ionisierender Strahlen arbeiten, fanden wir außer ausgeprägten Symptombildern auch solche objektiv schwer nachweisbare Störungen. Die geläufige neurologische Untersuchung zeigte in solchen Fällen keine besonderen Abweichungen.

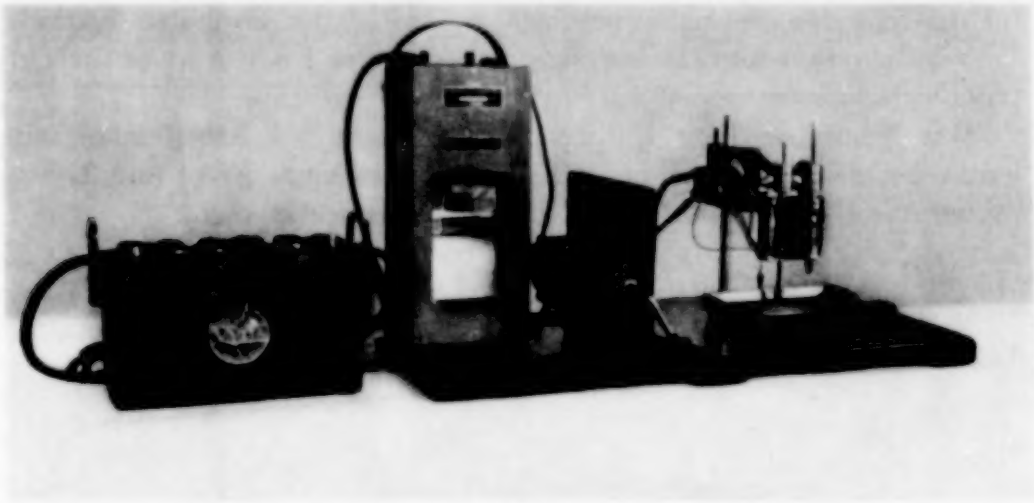
Als Hilfsmethode benützten wir deshalb bei diesen Exploranden Messungen elektrocutaner Leitungskurven, die sog. Dermatophorie. Es handelt sich dabei um eine Darstellung von Intensitätsveränderungen des Gleichstroms konstanter Spannung bei seinem Durchgang vom Handrücken zur Handfläche. Diese Kurven registrieren wir mittels eines empfindlichen Milliamperemeters, welches direkt in Mikrosiemensen geeicht ist. Wir arbeiten mit Hilfe von 2 Elektroden, einer Kontaktelektrode und einer Flächenelektrode. Der Apparat wird von einer Zehnvoltbatterie versorgt (s. Abb. 1a, b, c).

Die Kurve elektrocutaner Leitungsfähigkeit beschrieb als erster im Jahre 1942 Lesný [6], und im Jahre 1946 vertrat er auf Grund weiterer Untersuchungen zusammen mit Maurice [7] die Ansicht, daß die Änderungen elektrocutaner Leitungskurven vom Quantum der Elektrolyten in der Haut sowie auch von der Geschwindigkeit der Wasserdurchdringung in die Haut abhängig sind.

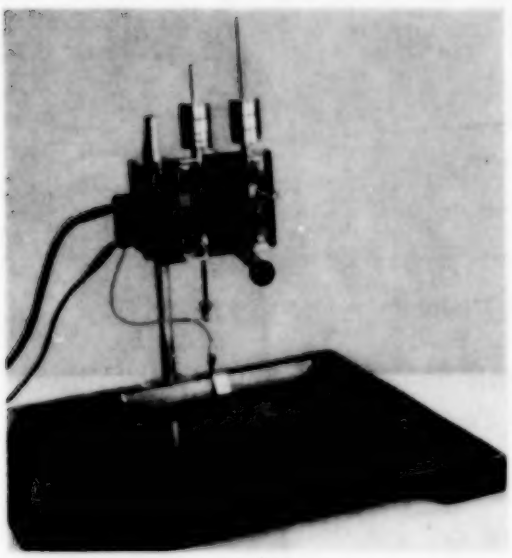
Bei jeder Kurve unterscheiden wir 1. die Steilheit, gemessen in MS/10 sec, 2. die Höhe, gemessen in MS.

* Vorgetragen in der gemeinsamen Sitzung der internistischen und neurologischen Sektion der Gesellschaft J. E. Purkyně in Prag am 18. 4. 57.

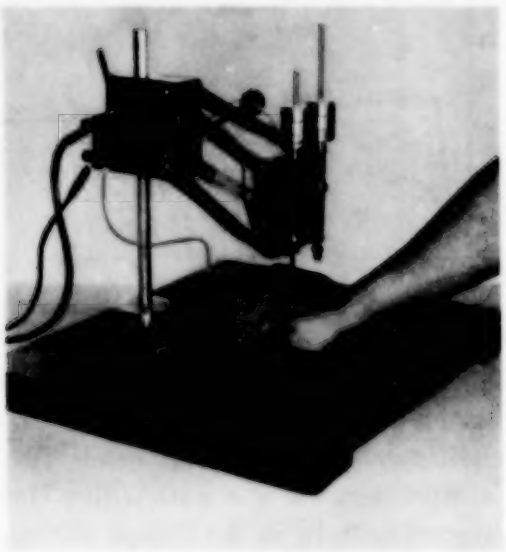
Beide Werte unterliegen Änderungen, besonders in pathologischen Zuständen. Lesný [9], Odvárková, Karasiewicz [8] beschrieben Abweichungen dieser Kurven bei zentralen und peripheren Paresen. In einer weiteren Arbeit haben Klimková-



a



b



c

Abb. 1a—c. a Gesamtbild der Apparatur zur Messung elektrocutaner Leitungskurven — Dermatophorie. b Elektroden von konstantem, jedoch änderungsfähigem Druck; c Apparat für Dermatophorie im Betrieb. Die Handfläche aufgelegt auf einer Elektrode, die zweite Elektrode verbunden mit dem Handrücken

Deutschová und Odvárková [4] auch auf die Wichtigkeit dieser Veränderungen bei vegetativen Störungen als Spätfolgen der Arbeit mit ionisierenden Strahlen hingewiesen.

Die normale Kurve ist im Einklang mit den Veränderungen der Leitungsfähigkeit eine allmählich aufsteigende. Die durchschnittliche Höhe ist 15—55 MS, der Mittelwert 34 MS, die Steilheit 1—5 MS/10 sec., der Durchschnittswert 3,42 MS/10 sec. Unter normalen Verhältnissen

existieren auch bei gesunden Personen 2 Typen von Kurven — eine elektroscholaische langsam aufsteigende und eine elektrothalerische steile Kurve. Diese beiden Typen gehören zu Abweichungen, welche sich noch im Bereiche des Normalen bewegen (s. Abb. 2 der normalen Kurve).

Wie bereits betont, ändert sich die Form der Kurven wesentlich in pathologischen Zuständen.

Wir benutzten diese Untersuchungsmethode bei Arbeitenden mit ionisierenden Strahlen, zumeist handelte es sich um Ärzte und Laboranten, die Röntgen- und Radiumstrahlen ausgesetzt sind.

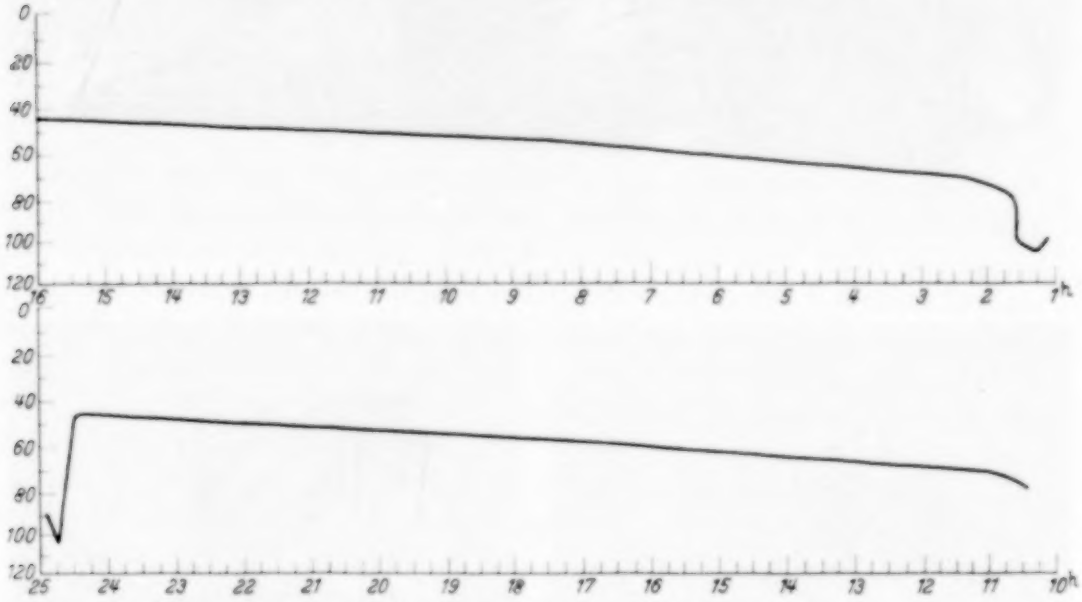


Abb. 2. Normale Kurve beiderseits beim Gesunden

Zur Untersuchung kamen 25 Kranke, wovon 18 genau neurologisch untersucht wurden, und bei allen 25 Personen wurde die elektrocutane Leitungsfähigkeit gemessen. Im objektiven neurologischen Befund ermittelten wir in 8 Fällen eine Herabsetzung der Reflexe an den oberen Extremitäten, in 10 Fällen Störungen der Sensibilität im Sinne einer Hypaesthesie. Bei der Mehrzahl der Kranken fanden wir vegetative Störungen, Akrohypothermie, Akrocyanosen usw.

In 14 Fällen waren Hautveränderungen beiderseits, in 2 Fällen bloß einseitig. Vegetative Störungen, Paraesthesien, Sensibilitätsänderungen und Herabsetzung der Hauttemperatur waren zugleich mit Hautveränderungen in 6 Fällen festzustellen, ohne sichtbare Hautstörungen waren 4 Fälle, in einem Falle waren dieselben nur auf einer Extremität. Bei 4 Kranken fehlten objektive und subjektive Zeichen vollständig.

Die Leitungskurven bei den genannten 21 Fällen mit pathologischen Veränderungen der Haut waren folgendermaßen verändert: Bei 16 Personen waren dieselben auffallend hoch und steil beiderseits (s. Abb. 3).

In 3 Fällen, wo einseitige Beschwerden vorhanden waren, fanden wir die Kurve zweimal einseitig hoch und steil, und zwar auf der betroffenen Seite, hingegen auf der anderen Hand näherte sich die Kurve normalen Werten. Sie war jedoch höher als wir in der Norm zu sehen gewöhnt

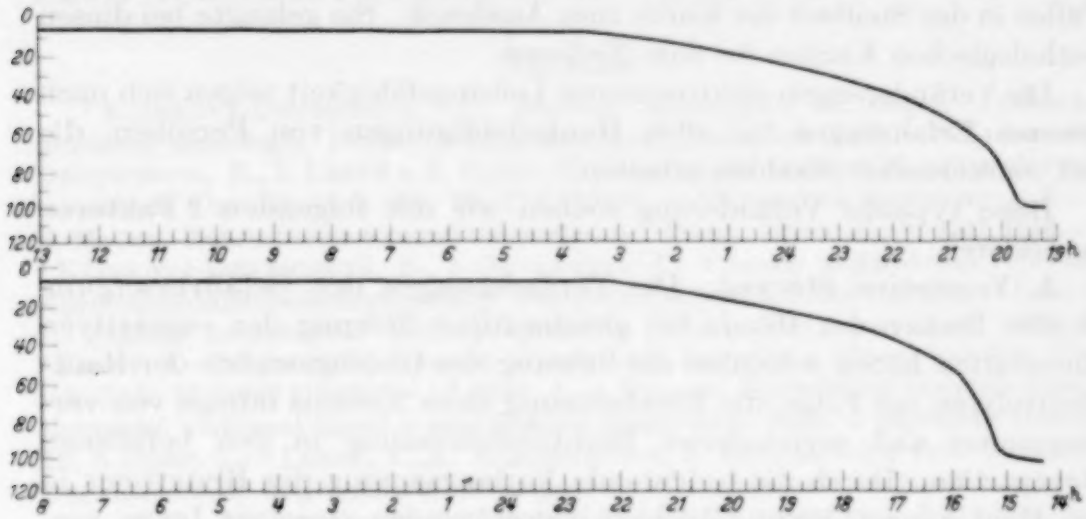


Abb. 3. Steile Kurve beiderseits

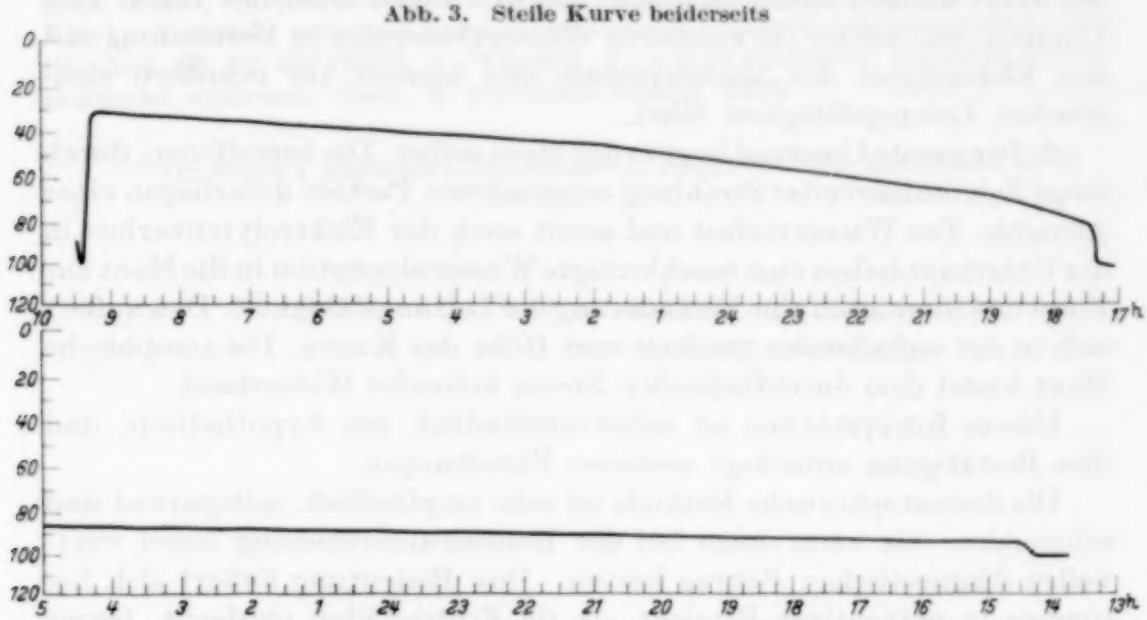


Abb. 4. Obere Kurve normal — rechte Hand. Untere Kurve flach von peripherem Typus — linksseitige Plexusparese

sind. In einem von den erwähnten 3 Fällen war die Kurve beiderseits hoch und steil. In 2 Fällen war sie flach und dies einmal beiderseits, und einmal einseitig. Diese genannten Kurven waren von jener Form, die wir gewöhnlich bei Störungen des peripheren Neurons vorfinden (Abb. 4).

In 4 Fällen, bei welchen weder subjektive noch objektive Störungen vorhanden waren, fanden wir beiderseits eine hohe und steile Kurve, in 2 Fällen analog wie bei der erstgenannten Gruppe, die mit

Hautveränderungen verbunden war. In den übrigen 2 Fällen waren diese steilen Kurven einseitig, dagegen hatten sie auf der anderen Hand einen flacheren Verlauf.

Die Veränderungen der dermatophorischen Kurve kamen in allen Fällen in der Steilheit der Kurve zum Ausdruck. Sie gelangte bei diesen pathologischen Kurven bis zum Nullwert.

Die Veränderungen elektrocutaner Leitungsfähigkeit zeigen sich nach unseren Erfahrungen bei allen Hautschädigungen von Personen, die mit ionisierenden Strahlen arbeiten.

Diese typische Veränderung suchen wir mit folgenden 2 Faktoren zu erklären:

1. Vegetative Störung. Die Veränderungen der Gefäßversorgung akraler Partien der Hände bei gleichzeitiger Störung der vegetativen Innervation haben scheinbar die Störung des Gleichgewichts der Hautelektrolyten zur Folge, die Herabsetzung ihres Niveaus infolge von verlangsamter und verminderter Blutdurchströmung in den befallenen Hautpartien. Durch die bedeutende Verlangsamung des Blutstroms in der Haut können leicht Gleichgewichtsstörungen einzelner Ionen vorkommen, was wieder zur rascheren Wasserabsorption in Verbindung mit den Elektrolyten der Nachbarschaft und hiermit zur erhöhten elektrischen Leitungsfähigkeit führt.

2. Der zweite Umstand liegt in der Haut selbst. Die betroffenen, durch lange Zeit ionisierender Strahlung ausgesetzten Partien unterliegen einer Atrophie. Der Wasserverlust und somit auch der Elektrolytenverlust in der Unterhaut haben eine beschleunigte Wasserabsorption in die Haut zur Folge und somit auch eine Veränderung der Leitungsfähigkeit. Dies äußert sich in der auffallenden Steilheit und Höhe der Kurve. Die atrophische Haut leistet dem durchfließenden Strom keinerlei Widerstand.

Unsere Interpretation ist selbstverständlich nur hypothetisch, und ihre Bestätigung unterliegt weiteren Forschungen.

Die dermatophorische Methode ist sehr empfindlich, zeitsparend und schmerzlos. Sie kann daher bei der Routineuntersuchung einen wertvollen diagnostischen Beitrag leisten. Ihre Bedeutung äußert sich besonders in präventiver Hinsicht, da sie Frühschäden entdeckt, ferner kann sie zur Objektivierung bereits verheilter Hautveränderungen im Entschädigungsverfahren als objektiver Test dienen. Die Verwertung dieser Methode bei Arbeitenden, welche im Einsatz für die Gesundheit anderer die eigene Gesundheit gefährden, kann auch bei beginnenden und kleinen Veränderungen ihren Sinn haben.

Zusammenfassung

An einigen Gruppen von Menschen, die mit ionisierenden Strahlen arbeiten, werden Veränderungen elektrocutaner Leitungskurven

dargelegt. Es zeigte sich, daß typische steile Kurven nicht nur bei sichtbaren Hautatrophien, sondern auch bei makroskopisch völlig normaler Haut der genannten Arbeitenden festgestellt werden. Somit zeigt sich die Dermatophorie als eine empfindliche Methode besonders für objektiv schwer nachweisbare Beschwerden bei beginnenden Arbeitsschäden.

Literatur

[1] Klimková-Deutschová, E.: Základy průmyslové neurologie. Praktické problémy neurologie. Praha: Stát. zdrav, nakl. Rotaprint 1956. — [2] Klimková-Deutschová, E., I. Lesný a J. Stein: Chronaximetrie u některých průmyslových intoxikací. Čas. lék. česk. **94**, 26, 715 (1955). — [3] Klimková-Deutschová, E., a Z. Macek: Neurasthenie a pseudoneurasthenie. Praha: Strát. zdrav. nakl. 1956. — [4] Klimková-Deutschová, E., a Odvárková J.: Význam elektrokožní vodivosti u profesionálního poškození trofiky. Pracovní lékařství **9**, 3, 208 (1957). — [5] Lesný, I.: Základy neurologické elektrodiagnostiky. Praha: Stát. zdrav. nakl. 1953. — [6] Lesný, I.: Diagnosticky význam křivek změn intensity a odporu kožního. Čas. lék. česk. **81**, 1089 (1942). — [7] Lesný, I., a Mauric: Biofysikální podstata křivek elektrické vodivosti kožní v neurologické diagnostice. Neur. a. psychiatr. českosl. **12**, 5 (1949). — [8] Lesný, I., L. Karassiewicz, J. Odvárková a Ing. Stýrský: Dermatoforická diagnostika u obrn centrálních i periferních na horních konečtinách. Prakt. lék. (im Druck). — [9] Lesný, I., L. Karrassiewicz a J. Odvárková: Křivky elektrické vodivosti kožní (dermatoforie) v neurologické diagnostice. Čas. lék. česk. **96**, 16, 489 (1957). — [10] Lesný, J., a H. Kellerová: Normální křivky elektrické vodivosti. Neur. a. psychiatr. českosl. **1946**.

Dr. Eliška Klimková-Deutschová, Prag II (ČSR), Kateřinská ůl. 30

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 184—202 (1958)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag
(Direktor: Prof. Dr. J. Teisinger)

Bemerkungen zu den chemischen Unterlagen für das Studium des Metabolismus des Schwefelkohlenstoffs

Von
Rudolf Zahradník, Prag

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 12. Oktober 1957)

Gegenstand dieser Ausführungen ist eine zusammenfassende Bearbeitung von Publikationen und unserer eigenen Untersuchungen über Reaktionen und Eigenschaften von Stoffen, die zum Studium des Metabolismus des Schwefelkohlenstoffs in Beziehung stehen. Das Bestreben war nicht darauf gerichtet, dieses Thema in erschöpfender Weise zu behandeln; wir haben uns nur auf die wichtigeren Arbeiten und Erfahrungen beschränkt.

Der Zweck dieses Berichtes ist es, auf Fragen aufmerksam zu machen, die — zumindest nach den heutigen Ansichten — gelöst wurden, und Probleme zu betonen, die weiterhin Aufmerksamkeit erfordern.

Wir wollen nur kurz daran erinnern, welche Gründe uns zum Studium des Metabolismus irgendeines Stoffes veranlassen und warum wir uns für den Mechanismus seiner Wirkung interessieren. Die Gründe hierfür sind im allgemeinen zweierlei: theoretische Gründe und praktische Motive. Es wäre gewiß nicht zweckmäßig, in diesem Zusammenhang theoretische Gründe in Erwägung zu ziehen; betrachten wir die praktischen Gründe vom toxikologischen Gesichtspunkt. Wir sehen hier, daß die exakte Kenntnis des Verlaufes der Veränderungen, also die Kenntnis der einzelnen Metaboliten, des Mechanismus ihrer Bildung und der Arten ihrer Ausscheidung eine notwendige Voraussetzung für eine zielbewußte Verhinderung oder Unterdrückung der Wirkungen eines schädlichen Stoffes darstellt.

Die Untersuchung des Wirkungsmechanismus eines bestimmten Stoffes im Organismus ist eine sehr beschwerliche und sehr anspruchsvolle Aufgabe. Eine tatsächliche Lösung dieses Problems kann zumeist nur von einer Gruppe hochqualifizierter Fachleute verschiedener Richtung erreicht werden.

Eine der unerläßlichen Bedingungen für die Ermittlung des Metabolismusverlaufes ist die Kenntnis der *Chemie* des untersuchten Stoffes. Darunter verstehen wir die Kenntnis der Eigenschaften und Reaktionsmöglichkeiten des betrachteten Stoffes und der Produkte seiner

Umwandlung. Es bildet einen Vorteil für das Studium, wenn diese Angaben aus der vorhandenen Literatur gewonnen werden können. Insoweit diese Eigenschaften nicht bekannt sind, muß die Untersuchung der gegebenen Probleme in dem Rahmen durchgeführt werden, der für die Lösung der Fragen des Metabolismus notwendig ist.

Worauf müssen wir bei einer solchen systematischen Untersuchung unser Augenmerk richten? In erster Reihe müssen die physikalischen und chemischen Eigenschaften der in Frage kommenden Stoffe studiert werden, d. h. daß z. B. ihre Spektren gemessen, ihr polarographisches Verhalten untersucht, ihre Dipolmomente festgestellt werden müssen usw. Je gründlicher wir die zu untersuchenden Stoffe kennenlernen, um so mehr Hilfsmittel gewinnen wir gleichzeitig für die Identifizierung dieser Stoffe — die später möglicherweise aus dem Organismus isoliert werden — und ebenso gelangen wir zu geeigneten analytischen Methoden. Weiter ist es erforderlich, die angenommenen Reaktionen von solchen Gesichtspunkten zu studieren, daß wir eine Vorstellung vom Mechanismus ihres Verlaufs erhalten. Das wesentlichste Hilfsmittel in dieser Richtung bildet das Studium der Reaktionskinetik und in manchen Fällen die Ermittlung der thermodynamischen Verhältnisse. Nur dann wird es möglich sein, die eigene biochemische und biologische Erforschung des Metabolismus zu fördern und in Einklang mit bestimmten Zusammenhängen zu bringen.

Chemie des Schwefelkohlenstoffs

Schwefelkohlenstoff ist eine angenehm ätherisch riechende Flüssigkeit mit hohem Brechungsindex, schwerer als Wasser, sehr leicht entzündlich; seine Dämpfe bilden mit Luft ein explosives Gemisch.

Das Molekül des Schwefelkohlenstoffs ist linear und seine beiden C—S-Bindungen sind gleich lang. Er ist eine der wenigen Schwefelverbindungen, bei denen die Ausbildung einer Doppelbindung angenommen werden muß, was mit Rücksicht auf die geringe Neigung des Schwefels zur Bildung von Doppelbindungen kein häufiger Fall ist. Eine Übersicht der physikalischen Eigenschaften des Schwefelkohlenstoffs ist in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Schwefelkohlenstoff ist gegen Oxydationsmittel verhältnismäßig beständig (Lukeš, Rodd). Durch Reduktion mit Zink in saurem Medium entsteht Trithioformaldehyd; Schwefelkohlenstoff ist auch polarographisch reduzierbar (Kolthoff u. Mitarb.; Heyrovský). Chlorierung ergibt je nach den Bedingungen Tetrachlorkohlenstoff, Perchlormethylmercaptan oder Trichlormethansulfochlorid.

Schwefelkohlenstoff löst zahlreiche organische Stoffe und wird mit Rücksicht auf seine Beständigkeit gegen Aluminiumchlorid als Lösungsmittel bei der Friedel-Craftsschen Reaktion verwendet. Er ist von wesentlicher Bedeutung bei der Erzeugung der Viscosefasern.

In dieser Arbeit richten wir unser Augenmerk auf Reaktionen, die prinzipiell beim Metabolismus des Schwefelkohlenstoffs zur Geltung kommen können. Andere Reaktionen, die insbesondere in letzter Zeit studiert wurden, behandelt die Arbeit von Bähr und Mitarbeitern.

Tabelle 1. *Physikalische Konstanten des Schwefelkohlenstoffs*[1]

Erstarrungspunkt	−111,6°C
Siedepunkt (760 mm)	46,25°C
Dichte ($g \cdot cm^{-3}$)	$d_4^t = 1{,}2931 - 0{,}001508\,t$ (für den Bereich 0—45°C)
Dampfdruck	46,5 mm Hg (− 20°C)
	127,3 mm Hg (0°C)
	297,5 mm Hg (+ 20°C)
	616,7 mm Hg (+ 40°C)
	1173,0 mm Hg (+ 60°C)
Dielektrizitäts-Konstante (l)	2,6 (25°C, $p = 1$ atm)
Elektrische Leitfähigkeit	$7{,}8 \cdot 10^{-18}\ \Omega^{-1}\ cm^{-1}$ (18°C)
Halbstufenpotential[2]	− 1,3 V (1. Welle); − 1,7 V (2. Welle)[3]
Lichtbrechungsindex	$n_D = 1{,}62950$ (18°C)
Verbindungswärme	−120 kilojoule
Verbrennungswärme	246,6 kcal mol^{-1} (Gasprodukte)
Verdampfungswärme	352 joule g^{-1} (46,25°C)
Wasserlöslichkeit	0,242% (Gewicht) (0°C)
	0,230% „ (10°C)
	0,210% „ (20°C)
	0,185% „ (30°C)

[1] Soweit nicht anders angegeben, sind die Daten laut International Critical Tables aufgeführt.

[2] Nach KOLTHOFF u. Mitarb. (s. a. HEYROVSKÝ).

[3] Gegen SKE gemessen; 0,1 M—Na_2SO_3.

Die Reaktionen des Schwefelkohlenstoffs können wir in 2 Gruppen einteilen. In die erste Gruppe wollen wir jene Reaktionen einreihen, bei denen zumindest eine der C—S-Bindungen verschwindet; diese Reaktionen verlaufen zum größten Teil unter ziemlich drastischen Bedingungen. Die zweite Gruppe der Reaktionen ist dadurch charakterisiert, daß die C—S-Bindungen erhalten bleiben; ihr Verlauf ist summarisch durch Gl. (1) definiert.

$$B + CS_2 = \overset{\oplus}{B}—C\begin{matrix}\diagup S \\ \diagdown S_\ominus\end{matrix} \qquad (1)$$

Betrachten wir nun, wodurch sich die Reaktion (1) auszeichnet und was für einen Charakter sie hat. Charakteristisch für diese Reaktion ist die Bildung der Bindung B—C. Die Stoffe B, die im Sinne der Gleichung (1) reagieren, sind mannigfaltig und gehören zu verschiedenen Gruppen von Derivaten. Bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Reaktionsfähigkeit des Stoffes B und seiner Struktur müssen wir an erster Stelle die Tatsache beachten, daß die Bildung der Verbindung $B—C\begin{matrix}\diagup S \\ \diagdown S\end{matrix}$ durch das Entstehen der Bindung B—C bedingt ist; hierzu ist *ein freies Elektronenpaar des Stoffes B* erforderlich, das die Elektronenlücke des Schwefelkohlenstoffs ausfüllt, die zumindest im Augenblick der Reaktion zur Geltung kommt (Gleichung 2).

$$B| + C\begin{matrix}S_\ominus \\ \| \\ S\end{matrix}^{\oplus} \longrightarrow \left[\overset{\delta\oplus}{B} \ldots C\begin{matrix}S_\ominus \\ \| \\ S\end{matrix}^{\delta\ominus} \right] \longrightarrow \overset{\oplus}{B}—C\begin{matrix}\diagup S_\ominus \\ \diagdown S\end{matrix} \qquad (2)$$

Die Geltendmachung der Struktur des Schwefelkohlenstoffs mit abgekuppeltem Elektronenpaar ersehen wir leicht, wenn wir uns an die Geltendmachung der Mesomerie beim Schwefelkohlenstoff erinnern (Gl. 3).

$$S=\overset{\oplus}{C}-\overset{\ominus}{S} \leftrightarrow S=C=S \leftrightarrow \overset{\ominus}{S}-\overset{\oplus}{C}=S \qquad (3)$$

Die nach Gl. (2) verlaufenden Reaktionen können wir mit Hilfe von zwei einander prinzipiell sehr nahestehenden Auffassungen erklären, die sich zum Teil nur in der Nomenklatur unterscheiden. Nach der ersten Auffassung (INGOLD, HAMMETT) können die Stoffe in elektrophile und nukleophile Stoffe eingeteilt werden. Wenn wir diese Einteilung auf die Substanzen der Reaktion (2) (CS_2, B) anwenden, so sehen wir, daß Schwefelkohlenstoff ein elektrophiler Stoff, B dagegen ein nukleophiler Stoff ist.

In ähnlicher Weise können wir die Reaktion (2) auch durch Anwendung der Bezeichnungen der Theorie der allgemeinen Säuren und Basen (SCHATENSTEIN) beschreiben. Diese Theorie, ebenso wie *alle anderen Theorien* über Säuren und Basen, ist nicht imstande, die sich hier ergebende Problematik in ihrem gesamten Umfange zu erklären, ermöglicht aber eine ungewöhnlich wichtige und oft nützliche Betrachtungsweise der Probleme der Säuren und Basen. Ein Vorzug dieser Ausdrucksweise besteht darin, daß die Beschreibung der Reaktion in den Bezeichnungen dieser Theorie am einfachsten ist. Hier betrachten wir den Stoff B als Base und den Schwefelkohlenstoff als sekundäre Säure — um eine sekundäre Säure handelt es sich hier deswegen, weil die Reaktion (2) fast immer eine verhältnismäßig große Aktivierungsenergie aufweist und daher nicht „augenblicklich" verläuft. Prinzipiell kann also jede Substanz mit einem freien Elektronenpaar mit Schwefelkohlenstoff im Sinne der Gl. (2) reagieren. Aus Erfahrung wissen wir aber, daß eine solche Base — wir denken hier an eine Base im Sinne der allgemeinen Theorie der Säuren und Basen —, wie z. B. Argon (oder andere Edelgase), ein Halogenidion oder z. B. Äther mit Schwefelkohlenstoff nicht reagieren. Den Grund ersehen wir leicht, wenn wir erwägen, daß alle soeben genannten Stoffe (und zahlreiche weitere Substanzen) zu schwache Basen sind, als daß sie imstande wären, die saure Funktion der schwachen, sekundären Säure des Schwefelkohlenstoffs hervorzurufen. Wir sehen daher, daß die Reaktion (2) nur dann eintritt, wenn das freie Elektronenpaar „hinreichend basisch" ist, oder mit anderen Worten, wenn die Substanz B die Neigung haben wird, dieses Elektronenpaar mitzuteilen. Nun wollen wir jene Stoffe näher betrachten, die mit Schwefelkohlenstoff im Sinne der Gl. (2) reagieren. Es sind dies natürlich Verbindungen der Elemente der 5. und 6. Kolonne des periodischen Systems, bzw. der Elemente der Untergruppen des Arsens und des Selens. In Tabelle 2 ist bei den Verbindungen dieser Elemente mit Wasserstoff und bei ihren Alkylderivaten angeführt, ob sie mit Schwefelkohlenstoff reagieren. Zum Zwecke besserer Anschaulichkeit sind in Tabelle 2 auch Oniumsalze angeführt, obwohl manche von ihnen an dem betrachteten Atom kein freies Elektronenpaar besitzen. Zwecks Vollständigkeit sind weiters die von Methan und Silan (SiH_4) abgeleiteten Anionen sowie auch Chlorverbindungen angeführt. Das Chlor wurde als Vertreter der Halogene gewählt, da das Fluor im Hinblick auf seine ganz außerordentlich starke Affinität zu Elektronen nicht als typischer Vertreter der Halogene betrachtet werden kann. Eine Reaktion von Antimonverbindungen mit Schwefelkohlenstoff ist überhaupt nicht wahrscheinlich, wenn wir den Abfall der Basizität in der Reihe

$$NH_3 > PH_3 > AsH_3 > SbH_3$$

betrachten.

Tabelle 2. *Angaben über die Reaktivität einiger Stoffe, besonders von Verbindungen der Elemente der 5. und 6. Kolonne des periodischen Systems gegen Schwefelkohlenstoff*[1]

$\ominus CH_3$ r[2]	$\ominus SiH_3$ r[2]	$\ominus NH_2$		$\ominus PH_2$		$\ominus AsH_2$		$HO\ominus$		$HS\ominus$		$HSe\ominus$		$Cl\ominus$
		NH_3	r	PH_3	(—)	AsH_3	(—)	H_2O	r	H_2S	r	H_2Se	(r)	HCl
		RNH_2	r	RPH_2	(r)	$RAsH_2$	(—)	ROH	r[3]	RSH	r	RSeH	(r)	RCl
		R>NH	r	R>PH	(r)	R>AsH	(—)	R>O	—	R>S	(—)	R>Se	(—)	
		R—N(R)—R	—	R—P(R)—R	(r)	R—As(R)—R	(—)	$H_3O\oplus$	—	$H_3S\oplus$	(—)			
		$\oplus NH_4$	—	$\oplus PH_4$	(—)	$\oplus AsH_4$	(—)							

[1] Reaktionsbedingungen: wäßrige oder alkoholische Lösung. Zimmertemperatur. Die Bezeichnung r bedeutet, daß die Reaktion stattfindet, — bedeutet, daß keine Reaktion eintritt. Diese Symbole in Klammern bedeuten eine Vorhersage für solche Fälle, in denen die Reaktion nicht studiert wurde. [2] Ätherische Lösung. [3] Bei der Anwesenheit von Alkalihydroxydlösung.

Die Verminderung der Basizität ist so bedeutend, daß z. B. Monoalkylphosphine (RPH_2) in wäßriger Lösung neutral reagieren, während Monoalkylamine (RNH_2) verhältnismäßig starke Basen sind ($pK_a \doteq 10{,}5$).

Es überrascht uns nicht, daß das Phosphat-Analogon der Dithiocarbaminsäure (I) nicht beschrieben worden ist, denn Phosphin (PH_3)

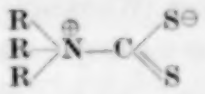
(I)

ist nur um wenig basischer als das Chloridanion; ein Beweis hierfür ist der sehr leicht eintretende Zerfall des Phosphoniumchlorids selbst bei sehr niedrigen Temperaturen, wie z. B. $-30°$ C.

Aus Tabelle 2 ersehen wir auch die Grenze zwischen den reagierenden und den nicht reagierenden Basen. Für den Fall, daß wir mit Hilfe eines Vergleiches voraussagen wollen, ob ein betrachtetes Molekül wahrscheinlich mit Schwefelkohlenstoff reagieren oder nicht reagieren wird, können wir nicht nur die Basizitäten der in Tabelle 2 angeführten Stoffe mit der Basizität der betrachteten Substanz vergleichen, sondern wir können ebenso gut die Reaktionsfähigkeit nach der Acidität der zugehörigen konjugierten Säuren beurteilen. Dies ist deshalb von praktischer Bedeutung, weil wir in manchen Fällen die Acidität der Stoffe besser abschätzen können als die Basizität der entsprechenden Basen.

Schließlich müssen wir auch noch tertiäre Amine erwähnen. Diese Stoffe

besitzen ein freies Elektronenpaar im Molekül und sind annähernd ebenso basisch wie Dialkylamine, aber trotzdem reagieren sie nicht mit Schwefelkohlenstoff. Die Reaktion wird offensichtlich durch die ungünstigen sterischen Verhältnisse (II) verhindert.



(II)

Die Bedingungen der Reaktion des Schwefelkohlenstoffs mit den Stoffen der angeführten Gruppe können folgendermaßen formuliert werden:

1. Eine notwendige Bedingung ist die Anwesenheit einer Gruppe mit einem freien Elektronenpaar im Molekül.

2. Weiter sind hier zwei hinreichende Bedingungen: a) genügende Basizität der Gruppe mit dem freien Elektronenpaar, b) günstige sterische Bedingungen.

Nun wollen wir uns näher mit den Reaktionen einiger Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoffverbindungen mit Schwefelkohlenstoff befassen und diese Reaktion laut der in Tabelle 2 angeführten Reihenfolge betrachten. Wir werden uns nicht mit allen in Tabelle 2 angeführten Verbindungen beschäftigen, sondern uns auf jene (bzw. ihre Derivate) beschränken, die im Organismus zur Geltung kommen können.

Reaktionen des Schwefelkohlenstoffs, die bei seinem Metabolismus in Betracht kommen

Bei fast allen in diesem Kapitel diskutierten Reaktionen muß vorausgeschickt werden, daß es sich um die Übertragung von in vitro gemachten Beobachtungen (größtenteils unter chemisch definierten Bedingungen) auf die Situation in vivo handelt. Wir sind uns der Schwierigkeiten und zahlreichen Beschränkungen dieses Vorgehens bewußt, andererseits *wissen wir aber, daß in der gegebenen Situation eine solche Diskussion sehr notwendig ist.* In diesem Zusammenhang müssen auch solche Reaktionen besprochen werden, die z. B. bei einem p_H-Wert, wie er sich im Organismus findet, in reinen Lösungen sehr langsam verlaufen, während im lebenden Organismus unter dem Einfluß der dort herrschenden spezifischen Bedingungen der Reaktionsverlauf in einer solchen Weise beschleunigt werden kann, daß die Reaktionen sich in bedeutendem Maße geltend machen. Dagegen kann unter physiologischen Bedingungen eine Verzögerung anderer Reaktionen eintreten und schließlich können im Organismus auch solche Reaktionen verlaufen, die bisher in reinen Lösungen noch nicht beobachtet wurden.

Reaktionen mit Sauerstoffverbindungen

Reaktionen mit dem $OH^{\ominus}$-Ion. Diese Reaktion ist für die Erzeugung der Viscosefaser von Bedeutung. Summarisch wird sie zumeist durch die beiden Teilreaktionen (4) und (5) definiert (WROŃSKI):

$$6\,OH^{\ominus} + CS_2 = 2\,S^{2\ominus} + CO_3^{2\ominus} + 3\,H_2O + 31400\ \text{cal} \tag{4}$$

$$S^{2\ominus} + CS_2 = CS_3^{2\ominus} + 5700\ \text{cal} \tag{5}$$

Die Enthalpie der Reaktion 4 wurde aus bekannten Enthalpiewerten berechnet (WROŃSKI), während sie für die Reaktion 5 empirisch bestimmt wurde (zit. bei WROŃSKI).

Außer diesen thermochemischen Untersuchungen wurde die Reaktion auch vom kinetischen Standpunkt studiert (WROŃSKI; TSCHERKASSKAJA u. Mitarb.). In beiden Arbeiten wurden die Geschwindigkeitskonstanten einiger Teilreaktionen bestimmt; leider wurde aber der Reaktionsmechanismus nicht eingehender diskutiert. In der Arbeit von WROŃSKI wurden die durch die Gl. (6) und (7) definierten Geschwindigkeitskonstanten k_1, k_2 und k_3 bestimmt.

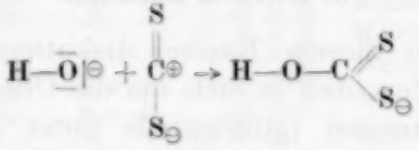
$$d\,[NaOH]/dt = k_1\,[NaOH] \tag{6}$$

$$d\,[Na_2CS_3]/dt = k_2\,[Na_2S] - k_3\,[Na_2CS_3] \tag{7}$$

Geschwindigkeitskonstanten (k_1, k_2, k_3) der Reaktion des Schwefelkohlenstoffs mit $OH^{\ominus}$-Ionen bei 25°C in min^{-1}.

k_1	k_2	k_3
$5{,}65 \cdot 10^{-3}$	$2{,}87 \cdot 10^{-2}$	$6{,}40 \cdot 10^{-3}$

Aus der Analogie mit anderen Reaktionen dieser Type und im Hinblick auf die bekannten Eigenschaften der Dithiocarbonate kann geschlossen werden, daß die Reaktion durch einen nucleophilen Angriff des $OH^{\ominus}$-Ions auf das Kohlenstoffatom im Schwefelkohlenstoff eingeleitet wird (8).



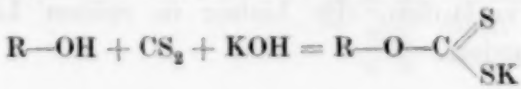
(8)

Das Dithiocarbonation ist unbeständig und reagiert weiter unter Bildung von Carbonat-, Sulfid- und Trithiocarbonationen.

Es muß allerdings betont werden, daß diese Reaktion, insoweit sie im Organismus nicht — z. B. enzymatisch — beschleunigt wurde, schwerlich neben den anderen Reaktionen in bedeutendem Maße zur Geltung kommen könnte.

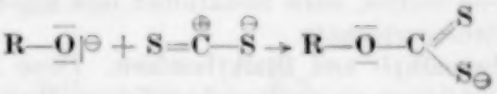
Reaktion mit Wasser. In reinem Wasser — bei Fernhalten von Luft, Sauerstoff und Licht — verläuft die Zersetzung des Schwefelkohlenstoffs sehr langsam; die Halbwertzeit der Reaktion kann auf ungefähr einige Monate geschätzt werden. Da diese Reaktion nicht exakt untersucht worden ist, kann nicht ausgeschlossen werden, daß es sich in Wirklichkeit um eine Reaktion mit $OH^{\ominus}$-Ionen handelt, die in sehr geringer Konzentration vorhanden sind, und nicht um eine Reaktion mit Wasser.

Reaktion mit Alkohol. Die Reaktion des Schwefelkohlenstoffs mit Alkohol verläuft nur in Anwesenheit eines Alkalimetallhydroxydes laut Gl. (9). An der Reaktion nehmen primäre und sekundäre Alkohole teil.



(9)

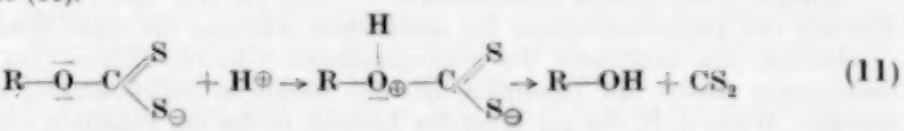
Der Mechanismus dieser wichtigen Reaktion ist nicht untersucht worden. Mit Rücksicht auf die schwache Basizität der Alkohole und im Hinblick auf die Reaktion des Schwefelkohlenstoffs mit Wasser und mit dem $OH^{\ominus}$-Ion ist es wenig wahrscheinlich, daß der Alkohol unmittelbar mit dem Schwefelkohlenstoff reagieren würde. Es ergeben sich zwei Möglichkeiten der Erklärung. Entweder entsteht primär Dithiocarbonat laut Gl. (8) und dieses wird durch den Alkohol esterifiziert oder der Schwefelkohlenstoff reagiert mit dem Alkoxydion, das durch die Reaktion des Alkohols mit dem $OH^{\ominus}$-Ion gebildet wurde [s. Gl. (10)].



(10)

Diese zweite Möglichkeit — gemäß Gl. (10) — ist wohl wahrscheinlicher. Die Möglichkeit der Geltendmachung dieser Reaktion beim Metabolismus des Schwefelkohlenstoffs muß zugegeben werden, wenn auch die Reaktion z. B. mit Aminen viel wahrscheinlicher ist.

Xanthogenate in saurem Medium, bzw. freie Xanthogensäuren, sind unbeständig und zersetzen sich in Schwefelkohlenstoff und Alkohol. Die Kinetik dieser Reaktion wurde unter verschiedenen Bedingungen studiert und Chatenever u. Mitarb. und Schochet u. Mitarb. nehmen an, daß die Zersetzung durch Vermittlung eines aktivierten Komplexes erfolgt, der den Charakter eines dipolaren Ions aufweist (11).



(11)

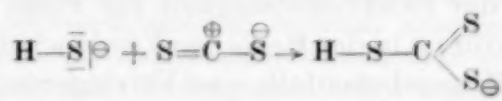
Bei der Oxydation der Xanthogenate durch Wasserstoffperoxyd im alkalischen Medium entsteht neben Alkohol und Kohlendioxyd das Sulfation.

Die Xanthogenate zeigen ein markantes Absorptionsmaximum bei 300 mμ ($\log \varepsilon > 4$) und weiter bei 230 mμ ein weniger scharfes, flaches Maximum ($\log \varepsilon < 4$) (Treiber).

Reaktionen mit Schwefelverbindungen

Wir können eine weitgehende Analogie im Verhalten von Sauerstoffverbindungen und den entsprechenden Schwefelderivaten beobachten, wobei jedoch die Schwefelverbindungen reaktionsfähiger sind.

Durch die Reaktion des $S^{2\ominus}$- oder des $SH^{\ominus}$-Ions, gegebenenfalls des H_2S-Moleküls, mit Schwefelkohlenstoff entsteht das Trithiocarbonat (12).



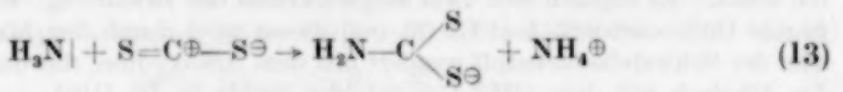
(12)

Über diese Reaktion und ebenso jene mit Thioverbindungen verfügen wir derzeit noch nicht über quantitative Angaben. Nach Leonis verläuft die Reaktion der SH-Gruppe mit Schwefelkohlenstoff sehr schnell. Durch diese Reaktion entstehen die Schwefelanaloga der Xantogenate, die Salze des Trithiokohlensäureesters. Auf Grund der Analogie der Xantogenate mit den Dithiocarbamaten ist anzunehmen, daß in saurem Medium die Zersetzung unter Freiwerden von Mercaptan und Schwefelkohlenstoff vor sich geht.

Diese Reaktion könnte gegebenenfalls bei der Blockierung einiger wichtiger Thiolgruppen im Organismus von Bedeutung sein.

Reaktion mit Stickstoffverbindungen

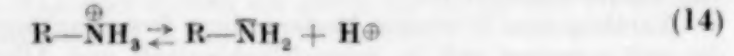
Bildung der Dithiocarbamate. Reaktion mit Ammoniak. Im wäßrigen Medium, und besonders schnell in Äthanol, entsteht durch die Reaktion des Ammoniaks mit dem Schwefelkohlenstoff sehr leicht Ammoniumdithiocarbamat (13).



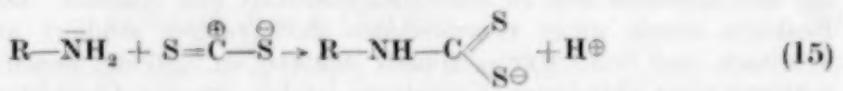
(13)

Das Verhalten dieses Stoffes, seine Reaktionen und Eigenschaften entsprechen jenen der Monoalkyldithiocarbamate.

Reaktionen mit Monoalkyl- und Dialkylaminen. Diese Reaktionen verlaufen sehr leicht sowohl im wäßrigen als auch nichtwäßrigen Medium. Der eigentlichen Reaktion zwischen der freien Base und dem Schwefelkohlenstoff (15) ist ein sich schnell einstellendes Gleichgewicht zwischen der Base und der konjugierten Säure vorgeschaltet (14) (LEONIS; ZAHRADNÍK (2)].



(14)



(15)

Entsprechend diesem Mechanismus — laut Gl. (14) und (15) — verläuft die Bildung der Dithiocarbamate bei sämtlichen Aminen, die diese Reaktion geben.

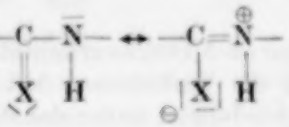
Infolge des Einflusses des vorgeschalteten Gleichgewichtes (14) ist nur ein bestimmter Anteil der Gesamtmenge des Amins in reaktionsfähiger Form vorhanden. Wenn z. B. der p_H-Wert der Lösung, in der die Reaktion verläuft, gleich dem pK-Wert des Amins ist, so sind gerade 50% des letzteren in der freien Base vorhanden; ist der p_H-Wert gegenüber dem pK-Wert um eine Einheit in das saure Gebiet verschoben, so befinden sich nur 10% in Form der freien Base. Im Falle der α-Aminosäuren, deren pK-Wert ungefähr 9,5 beträgt, ist beim p_H-Wert des Blutes unter physiologischen Bedingungen weniger als 1% der Aminosäuren in Form des Anions, des reagierenden Teils, vorhanden. Mit Rücksicht auf die große Geschwindigkeit der Reaktion (14) wird die Abnahme der freien Base (durch die Reaktion mit Schwefelkohlenstoff) praktisch augenblicklich auf den entsprechenden Gleichgewichtswert ausgeglichen.

Nun wollen wir unsere Aufmerksamkeit jenen Strukturveränderungen im Aminmolekül zuwenden, die eine Veränderung der basischen Eigenschaften des Amins hervorrufen und eine Herabsetzung oder völlige Aufhebung der Reaktionsfähigkeit zur Folge haben.

Die Ursache hierfür ist in der Regel das Verschwinden des Elektronenpaares am Stickstoff, gegebenenfalls eine Verringerung der „Elektronendichte" am Stickstoff. Dies ist in erster Reihe bei den Salzen quaternärer Ammoniumbasen der Fall. Aber auch bei Verbindungen mit formell dreifach gebundenem Stickstoff hat dieser unter dem Einfluß von Mesomerie oder Tautomerie häufig zumindest „teilweise" den Charakter des Ammoniumstickstoffs und in einem solchen Fall erfolgt in der Regel keine Reaktion.

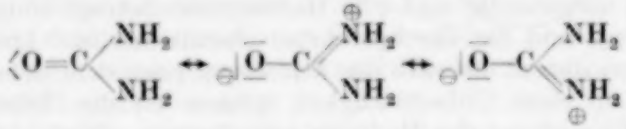
Dies ist der Fall bei allen Verbindungen, die eine Aminogruppe oder Iminogruppe in der Nachbarschaft der Gruppen >C=O, >C=S, gegebenenfalls

>C=NH, enthalten [Gl. (16)—(18)], was auf Mesomerie [Gl. (16)—(18)] bei folgenden Gruppierungen zurückzuführen ist (s. a. LEONIS):

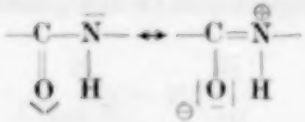


(16)

So z. B. reagieren die Aminogruppen des Harnstoffs (17) und die Iminogruppe der Peptide (18) nicht (LEONIS).



(17)



(18)

Die Basizität des Stickstoffs kann durch den Einfluß eines elektrophilen Substituenten (z. B. $-SO_3H$ usw.) herabgesetzt sein. Dies zeigt sich deutlich bei aromatischen Aminen, deren Reaktionsfähigkeit viel geringer ist als jene aliphatischer Amine. Eine Verminderung der Reaktionsfähigkeit, die allerdings weniger markant ist, kann auch bei α-Aminosäuren beobachtet werden.

Hier sei darauf hingewiesen, daß bereits im Jahre 1910 SIEGFRIED und WEIDENHAUPT eine Reaktion der Aminosäuren mit dem Schwefelkohlenstoff beim Metabolismus des letzteren im Organismus annahmen; eine ähnliche Annahme wird auch von weiteren Autoren angeführt (MERLEVEDE; SOUČEK u. Mitarb.).

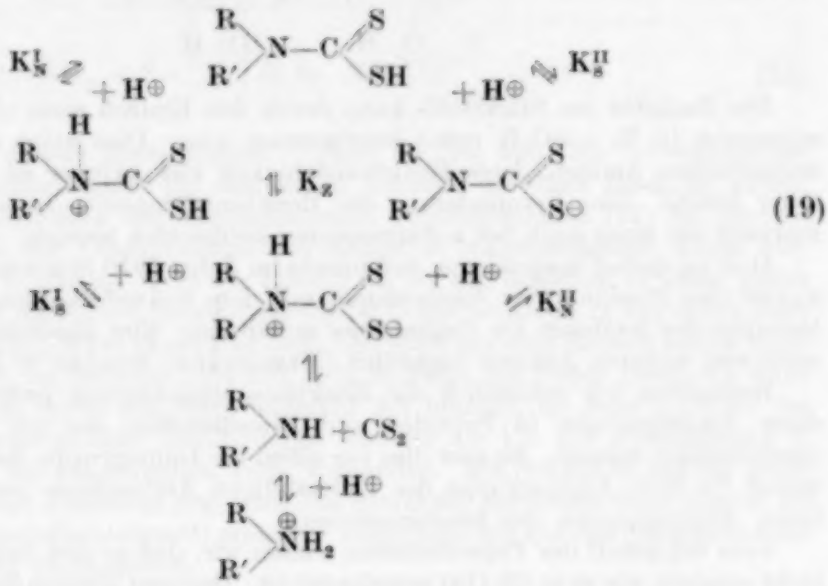
Betrachten wir schließlich die Reaktionsmöglichkeiten primärer und sekundärer Aminogruppen in Peptiden und Eiweißstoffen, wo wir 3 Gruppentypen unterscheiden müssen. Es sind dies vor allem die Iminogruppe der Peptidbindung, weiter die freie Aminogruppe der endständigen Aminosäure und schließlich die freien Aminogruppen der Diaminosäuren.

Vom Stickstoff der Peptidbindung wissen wir, daß er mit Schwefelkohlenstoff nicht reagiert, wie es in Gl. (18) angedeutet ist. Dagegen können die beiden anderen Typen der Aminogruppen eine Reaktion liefern. Die entstandenen Dithiocarbamatgruppen unterscheiden sich voneinander durch ihre Zersetzung im sauren Medium [LEVY; LEONIS u. Mitarb.; ZAHRADNÍK (1)], (s. a. das folgende Kapitel). Während die an der freien Aminogruppe der Diaminosäure gebildete Dithiocarbamatgruppe in saurem Medium Schwefelkohlenstoff freisetzt, unterliegt offensichtlich die Dithiocarbamatgruppe an der endständigen Aminogruppe zum größten Teil einer Cyclisierung laut Gl. (20) unter Bildung eines substituierten Thiazolidons, so daß die Umwandlung der Dithiocarbamatgruppe keine Freisetzung von Schwefelkohlenstoff zur Folge hat.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Dithiocarbamate beim Metabolismus des Schwefelkohlenstoffs wahrscheinlich eine Rolle spielen [SOUČEK; SOUČEK u. Mitarb. (1)], jedoch mit Rücksicht auf ihre Reaktionsfähigkeit offensichtlich nicht die Endprodukte darstellen. Deshalb muß den Umwandlungen der Dithiocarbamate besondere Aufmerksamkeit zugewendet werden.

Zersetzung der Dithiocarbamate im sauren Medium. Der Mechanismus des Zerfalls der Dithiocarbamate im sauren Medium ist sehr eingehend untersucht worden.

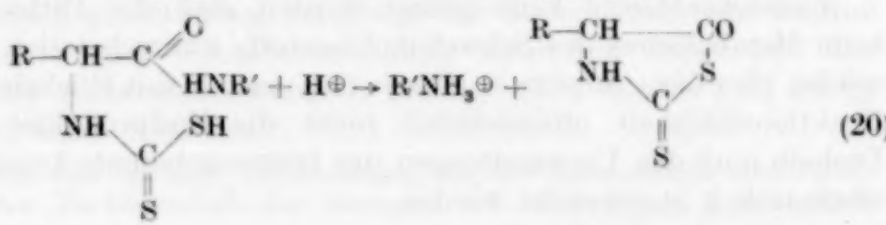
Zuerst wurde die Reaktion an 5 Dithiocarbamaten von α-Aminosäuren studiert [ZAHRADNÍK (1)], wo jedoch die Verhältnisse dadurch kompliziert sind, daß die Moleküle der genannten Verbindungen außer der dissoziierbaren Dithiocarbamatgruppe auch die Carboxylgruppe enthalten. Eine eingehendere Kenntnis des Zersetzungsmechanismus wurde durch die Untersuchung des Zerfalls der Alkyl- und Dialkyldithiocarbamate gewonnen. Es ist bekannt, daß die freien Dithiocarbaminsäuren unbeständig sind (die Halbwertzeit beträgt einige Sekunden bis mehrere Minuten), und die durchgeführten chemischen und kinetischen Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Zersetzung nach dem Schema 19 verläuft. Mit Rücksicht auf diese Unbeständigkeit müssen wir die Dithiocarbamate vor einer längeren Einwirkung des Mediums von einem p_H-Wert < 6 schützen, und manche Dithiocarbamate zersetzen sich verhältnismäßig schnell, sogar in Lösungen von p_H 7.



(19)

Von Bedeutung ist der Umstand, daß durch Zersetzung von Dithiocarbamaten der α-Aminosäuren in saurem Medium ausschließlich Schwefelkohlenstoff und das entsprechende Amin entstehen [ZAHRADNÍK (1)] und keineswegs Thiazolidon, wie entsprechend der Zersetzung der von Amiden der α-Aminosäuren und Peptide angenommen wurde (LEVY; LEONIS u. Mitarb.), bei deren Zersetzung in wesentlichem Maße die zu Thiazolidonen führende Cyclisierungsreaktion zur Geltung kommt (20).

In Gl. (20) bedeutet R′ entweder Wasserstoff (Aminosäureamid) oder den Peptidrest. Die Cyclisierungsreaktion (20) verläuft sichtlich nur dann, wenn die OH-Gruppe des Carboxyls durch eine basischere Gruppe ersetzt wird.



(20)

Nun wollen wir den Zusammenhang zwischen Struktur und Charakter des Alkyls bzw. der Alkyle des Dithiocarbamats einerseits und der Zersetzungsgeschwindigkeit andererseits betrachten (ZAHRADNÍK und ZUMAN).

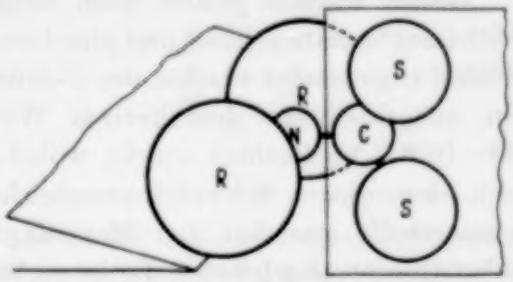
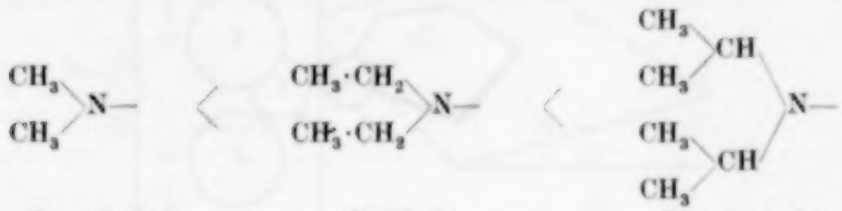


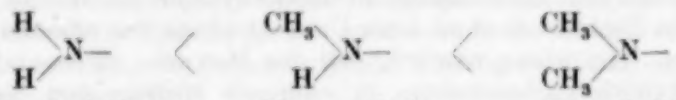
Abb. 1. Modell des Dialkyldithiocarbamates

Am wichtigsten ist die Tatsache, daß die Dialkyldithiocarbaminsäuren größenordnungsmäßig unbeständiger sind als die analogen Derivate der Monoalkylamine. Eine wesentliche Rolle spielen hier sichtlich sterische Faktoren, da sowohl Dialkyle als auch der Schwefel verhältnismäßig voluminöse Substituenten darstellen (Abb. 1). So zeigt sich in der Reihe der Dialkylderivate ein steiler Anstieg der Zersetzungsgeschwindigkeit:



(Dimethyl-) (Diäthyl-) (Diisopropyl-)

Ein ebenso wesentliches Ansteigen der Zersetzungsgeschwindigkeit, die ein Maß der Instabilität ist, beobachten wir in der Reihe:



(nichtsubstituierte) (Monomethyl-) (Dimethyl-)

Die nichtsubstituierte Dithiocarbaminsäure ist so beständig, daß sie als chemisches Individuum isoliert werden kann [dies ist neben den Diaryldithiocarbaminsäuren (GOODRICH) die einzige Ausnahme]. Das Monomethyldithiocarbamat zersetzt sich in 0,2 M Salzsäure annähernd ebenso schnell wie Dimethyldithiocarbamat in einer gepufferten Lösung von p_H 4, wobei jedoch die Zersetzung des Monomethylderivates verhältnismäßig langsam vor sich geht. Schließlich beobachten wir auch in der Reihe der Monoalkylderivate ein Ansteigen der Geschwindigkeitskonstante mit wachsender Größe des Substituenten (eine Ausnahme bildet das Methylderivat), aber in diesem Falle sind die Unterschiede viel geringer als in den beiden vorangehenden Fällen.

Nur nebenbei wollen wir bemerken, daß die Verwendung von Diäthyldithiocarbamat als analytisches Reagens im Hinblick auf seine sehr geringe Beständigkeit auch in schwach saurem Medium wenig zweckmäßig ist. Sicherlich wären leicht Dithiocarbamate mit gleich guten komplexbildenden Eigenschaften zu finden, die in sauren Medium viel beständiger sind (BODE).

Schließlich wäre noch hinzuzufügen, daß die von heterocyclischen Aminen (Piperidin, Morpholin) abgeleiteten Dialkyldithiocarbamate im großen und ganzen ebenso unbeständig sind die analogen Dialkyldithiocarbamate; nur das Dithiocarbamat des Pyrrolidins ist ganz außerordentlich beständig (worauf bereits

BODE hinwies), annähernd so wie die Monoalkyldithiocarbamate, was der fast planaren Struktur seines Alkyls zuzuschreiben ist (Abb. 2).

Bisher wurden jedoch noch nicht alle Fragen der Zersetzung der Dithiocarbamate erklärt und eine besondere Aufmerksamkeit muß jenem Zerfall zugewendet werden, der — unter anderem — im wäßrigen Medium (in ausgekochtem destilliertem Wasser) bei einer Temperatur von 80—100° C beobachtet wurde, wobei Schwefelwasserstoff frei wird und sich elementarer Schwefel ausscheidet. Die Abspaltung des Schwefelwasserstoffs aus den von Monoalkylaminen (substituiert oder nichtsubstituiert) abgeleiteten Dithiocarbamaten kann prinzipiell im Organismus eintreten und darum wollen wir uns besonders mit dieser Reaktion beschäftigen.

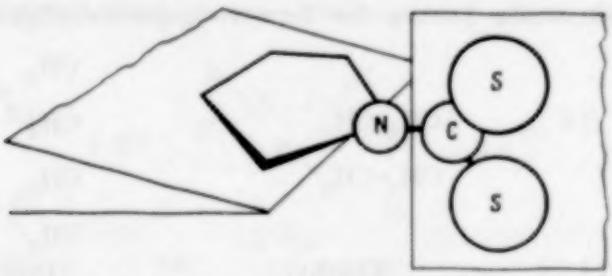


Abb. 2. Modell des von Pyrrolidin abgeleiteten Dithiocarbamates

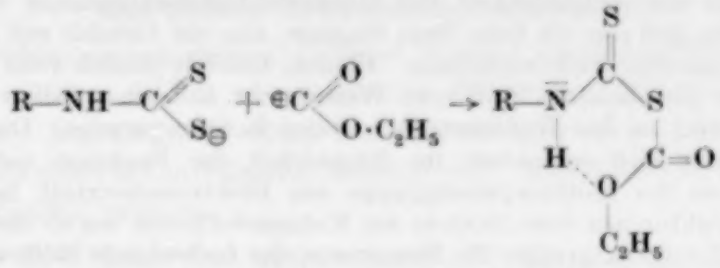
Zersetzung der Dithiocarbamate, die zu Isothiocyanaten führt. Die Umwandlung der Monoalkyldithiocarbamate in Isothiocyanate ist bereits seit langem bekannt. Diese Reaktion dient auch zur Unterscheidung von primären und sekundären Aminen. Wir wissen nämlich, daß das Mercuro-, Silber- oder Cuprisalz einer Monoalkyldithiocarbaminsäure, in wäßrigem Medium zum Sieden erhitzt, das Sulfid des entsprechenden Schwermetalls und Isothiocyanat abspaltet. Die Zersetzung verläuft nach der Summengleichung (21):

$$R{-}NH{-}C(=S){-}SMeI \rightarrow MeISH + R{-}N{=}C{=}S \qquad (21)$$

Über den Mechanismus der Reaktion (21) ist uns nichts bekannt. Auf Grund allgemein bekannter empirischer Angaben kann gesagt werden, daß die Zersetzung der Dithiocarbamate laut Gl. (21) dann verläuft, wenn die Bindung zwischen Schwefel und Metall keinen Ionencharakter aufweist, wie dies vor allem bei den Salzen der Schwermetalle der Fall ist, und daß weiter das Eintreten der Reaktion durch die Anwesenheit von Wasser bedingt ist. Es ist noch eine weitere Umwandlungsweise des Dithiocarbamats in Isothiocyanat bekannt. Es handelt sich hier um die Reaktion des Natriumsalzes einer Monoalkyldithiocarbaminsäure mit Chlorameisensäureäthylester (MOORE u. Mitarb.). Über den Mechanismus dieser Reaktion sind bisher keine Angaben veröffentlicht worden. Wir nehmen an, daß die Reaktion nach den Gl. (22)—(24) verläuft.

$$Cl{-}COOC_2H_5 + Na^{\oplus} \rightarrow NaCl + {}^{\ominus}C(=O){-}O{\cdot}C_2H_5 \qquad (22)$$

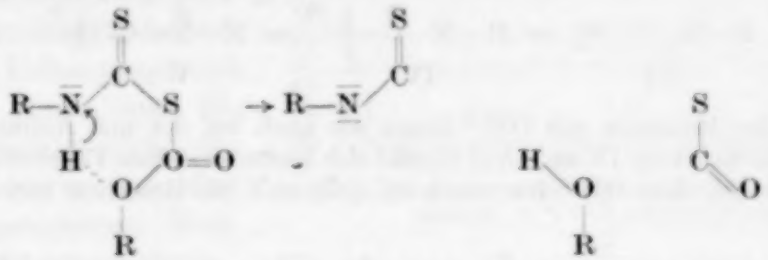
Das Carboniumion reagiert elektrophil mit dem Anion der Carbaminsäure (23).



(23)

Die cyclische Struktur des Körpers laut Gl. (23) kann sozusagen alsAnalogon des Acetessigesters aufgefaßt werden. Es ist ein unbeständiges Zwischenprodukt und zerfällt infolge einer intramolekularen Verschiebung der Elektronen laut Gl. (24).

Zu den Reaktionsprodukten gehören daher außer dem Alkylisothiocyanat auch Alkohol und Kohlenstoffoxysulfid.



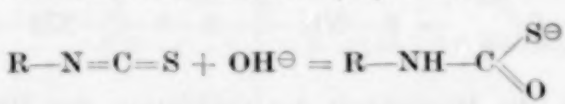
(24)

Es ist durchaus möglich, daß im Organismus die Abspaltung der $SH^{\ominus}$-Gruppe aus dem Anion bzw. des H_2S aus dem Molekül der Dithiocarbaminsäure durch Enzymwirkung erfolgt. Diese Vermutung wurde von einigen Autoren [ZAHRADNÍK (4); SOUČEK u. Mitarb. (2); YOSHIDA] ausgesprochen. Für die Umwandlung der Dithiocarbamate in Isothiocyanate spricht auch die Studie von VAN KERK u. Mitarb. (SIJPESTEYN), die die antifungizide Wirkung der Dithiocarbamate und Isothiocyanate untersuchten.

Reaktionen der Isothiocyanate. Die große Wahrscheinlichkeit des Entstehens von Isothiocaynaten aus Dithiocarbamaten unter physiologischen Bedingungen veranlaßte uns zur Untersuchung zweier Reaktionen, die neben enzymatischem Abbau beim Metabolismus des Schwefelkohlenstoffs von Bedeutung sein könnten.

Es sind dies die Reaktionen mit $OH^{\ominus}$-Ionen und die Reaktion mit Aminen. Während die zweite dieser Reaktionen seit langem bekannt ist und für präparative Zwecke angewendet wird (Darstellung der Alkylthioharnstoffe, Identifizierung der Amine), sind die Angaben über die Reaktion mit $OH^{\ominus}$-Ionen völlig unzureichend in jeder Hinsicht.

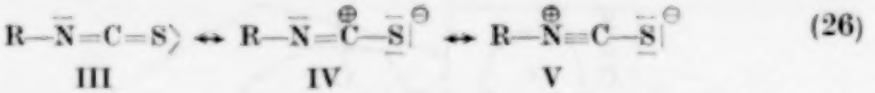
Wir haben gefunden, daß durch die Reaktion mit $OH^{\ominus}$-Ionen Monothiocarbamat in hoher Ausbeute laut Reaktion (25) entsteht.



(25)

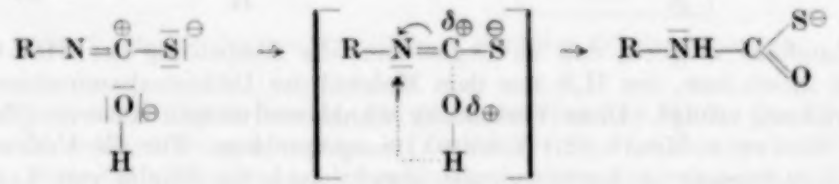
Wir haben beide Reaktionen untersucht [ZAHRADNÍK (5)] und gefunden, daß sie bis zu einem bestimmten Grade ähnlich verlaufen; in beiden Fällen handelt

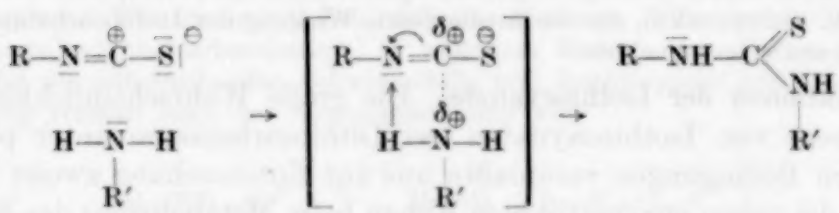
es sich um eine nucleophile Addition. Wir nehmen dies deshalb an, weil im Falle des Amins aus der Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante vom p_H-Wert klar hervorgeht, daß nur die freie Base reagiert, also ein Gebilde mit einem freien, hinreichend basischen Elektronenpaar. Ebenso handelt es sich auch im Falle des $OH^{\ominus}$-Ions um ein basisches Teilchen. Weiter tritt in beiden Fällen das Reagens ($OH^{\ominus}$-Ion, Amin) an das Kohlenstoffatom des Isothiocyanates. Die Vermutung liegt daher nahe, daß zumindest im Augenblick der Reaktion sich an diesem Kohlenstoffatom der Isothiocyanatgruppe ein Elektronensextett befindet. Wir können die Struktur mit dem Sextett am Kohlenstoffatom um so eher annehmen, da bei der Isothiocyanatgruppe die Mesomerie eine bedeutende Rolle spielt. Außer der Struktur V laut Gl. (26) — deren Existenz aus den bereits früher untersuchten Raman-Spektren und aus den von uns derzeit studierten Infrarotspektren (SVATEK u. Mitarb.) ersichtlich ist — und der Struktur III — die der klassischen Formulierung entspricht — ist auch die Struktur IV mit einem Elektronensextett am Kohlenstoffatom ohne weiteres möglich.



(26)

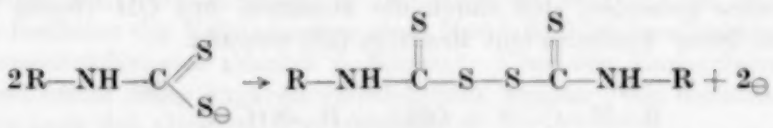
Sowohl bei der Reaktion mit $OH^{\ominus}$-Ionen als auch bei der mit Aminen nehmen wir gerade die Struktur IV an. Auf Grund der bisher erzielten Ergebnisse verläuft die Reaktion mit dem $OH^{\ominus}$-Ion nach Gl. (27) und die Reaktion mit dem Amin laut Gl. (28).


(27)


(28)

Ähnlich wie mit $OH^{\ominus}$-Ionen und Aminen können die Isothiocyanate auch mit Thioverbindungen reagieren.

Oxydation der Dithiocarbamate. Diese Reaktion wurde nur von wenig Autoren untersucht. Durch Einwirkung energischerer Oxydationsmittel tritt vollkommene Zerstörung des Moleküls ein und der Schwefel wird bis zu Sulfat oxydiert. Mildere Oxydationsmittel, wie z. B. $K_3Fe/CN/_6$ und $FeCl_3$ überführen Dithiocarbamate in Thiuramdisulfide (ROTHSTEIN u. Mitarb.) laut Gl. (29).


(29)

Es wäre verfehlt, die Möglichkeit der Oxydation der Dithiocarbamate bei ihrem Metabolismus im Organismus zu vernachlässigen und deshalb muß auch diese Reaktion näher untersucht werden.

Spektrale und polarographische Eigenschaften der Dithiocarbamate und anderer Schwefelkohlenstoffderivate

Die Verbindungen dieser Gruppe weisen charakteristische Absorptionsspektren sowohl im ultravioletten [Chatt u. Mitarb.; Kanamaru u. Mitarb.; Näsänen u. Mitarb.; Zahradník (3); Zahradník und Svátek] als auch im infraroten Bereich auf. Außerdem liefern sie durchwegs anodische polarographische Stufen (Jenšovský; Šedivec u. Mitarbeiter; Zahradník und Svátek), die am ehesten der Bildung von Mercurosalzen zuzuschreiben sind (Tabelle 3, Abb. 3). Polarographisch können Mono- und Dithiocarbamat nicht unterschieden werden, aber unter geeigneten Konzentrationsverhältnissen können diese Stoffe

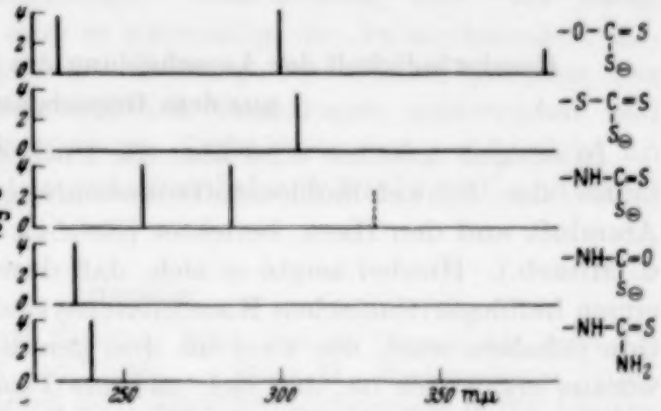


Abb. 3. Absorptionsmaxima der Verbindungen mit der Gruppe $-X-C=S$ im UV-Gebiet.
Y
Abszisse: Wellenlängen (mμ); Ordinate: Lichtabsorption (log ε stets im Bereich 0–4

Tabelle 3. *Übersicht der Halbstufenpotentiale der anodischen Wellen von Verbindungen mit der Gruppe* $-X-C=S$.
Y

Verbindung	Wirksame Gruppe	$-E_{1/2}$ (V, NKE)	Lösung	Literaturangabe
Alkylxanthogenat	$-O-C=S$ $S_\ominus$	~ 0,3[1]	0,1 M—NaOH	Zahradník (5)
Alkyltrithiocarbonat	$-S-C=S$ $S_\ominus$	—	—	—
Alkyldithiocarbamat	$-NH-C=S$ $S_\ominus$	0,5—0,6	0,1 M—NaOH	Zahradník u. Svátek
Alkylmonothiocarbamat	$-NH-C=O$ $S_\ominus$	0,3—0,5	$LiNO_3$ (wäßriges Ethanol)	Šedivec u. Vašák
Alkylthioharnstoff	$-NH-C=S$ NH_2	0,3—0,4[2]	0,2 N—NaOH	Jenšovský

[1] Nach Äthylxanthogenat.
[2] SKE (Schätzung nach den Werten für Thioharnstoff und Allylthioharnstoff).

neben N-Alkylthioharnstoffen bzw. Alkylxanthogenaten erkannt werden. Weitaus wesentlicher sind die Unterschiede in den Ultraviolettspektren dieser Körpergruppe (Abb. 3), die auch schon deshalb beim Studium der im Verlaufe des Metabolismus entstehenden Stoffe mit mehr Erfolg verwertet werden können, da die polarographische Untersuchung von Stoffproben, die auch nur geringe Mengen biologischen Materials enterhalten, in der Regel mit großen Schwierigkeiten verbunden ist.

Geschwindigkeit der Ausscheidung des Schwefelkohlenstoffs aus dem Organismus

In einigen Arbeiten wird über die Untersuchung des zeitlichen Verlaufes der Schwefelkohlenstoffausscheidung, insbesondere durch die Atemluft und den Harn, berichtet [SOUČEK u. Mitarb. (3)]; TEISINGER u. Mitarb.). Hierbei zeigte es sich, daß durch Auftragen der Werte in einem halblogarithmischen Koordinatensystem ein Diagramm der Funktion erhalten wird, das zwei bis drei geradlinige Abschnitte aufweist, woraus ersichtlich ist, daß sich mehrere Prozesse abspielen. Es wurde von einer mehrphasigen Ausscheidung gesprochen [SOUČEK u. Mitarb. (3)]. Dem wäre hinzuzufügen, daß derartige Beobachtungen nicht vereinzelt sind. In der Literatur wird eine große Anzahl von Fällen der Ausscheidung von Stoffen mit ähnlichem Verlauf angeführt.

Da Ursachen und Bedeutung dieses „mehrphasigen" Ausscheidens unrichtig gedeutet wurden und da um diese Probleme Diskussionen entstanden sind (Marhold), haben wir uns eingehender mit diesem Fragenkomplex befaßt. Gemeinsam mit SCHMIDT (ZAHRADNÍK und SCHMIDT) haben wir uns um eine exakte Formulierung des Problems sowie um seine Lösung bemüht. So haben wir gezeigt, daß die rechnerische Bearbeitung eines Systems, dem bestimmte charakteristische Eigenschaften des lebenden Organismus zugeschrieben werden, zu Gleichungen führt, die gerade den mathematischen Ausdruck „dreiphasiger" Ausscheidung darstellen; weiter haben wir gezeigt, daß inzwischen die „dreiphasige" Ausscheidung nicht anders interpretiert werden kann als die Resultierende dreier *gleichzeitig* verlaufenden Prozesse, die sich nach einer kinetischen Gleichung erster Ordnung richten und hinreichend unterschiedliche Geschwindigkeitskonstanten aufweisen.

Schlußwort

Obwohl es auf Grund der in unserem Laboratorium erzielten Ergebnisse als auch mit Hilfe von Literaturangaben in manchen Fällen möglich war, die biochemische Erforschung des Metabolismus des Schwefelkohlenstoffs zu fördern und mitunter in die richtige Bahn zu lenken, kann die Untersuchung der entsprechenden Kapitel der Schwefel-

kohlenstoffchemie nicht als beendet betrachtet werden. Von den erzielten praktisch oder theoretisch nützlichen Ergebnissen wollten wir einige Beispiele anführen: Bedingungen für die Reaktion verschiedener Stoffe mit Schwefelkohlenstoff, Mechanismus und Produkte der Zersetzung der Dithiocarbamate (insbesondere α-Aminosäuren) im sauren Medium, die Frage „fest" gebundenen und abspaltbaren Schwefelkohlenstoffs, die Deutung „mehrphasiger" Ausscheidung usw. Im Laufe weiterer Forschungsarbeit wäre es notwendig, die Aufmerksamkeit insbesondere den Bedingungen der Bildung von Isothiocyanaten aus Dithiocarbamaten und ihren weiteren Reaktionen zuzuwenden und sich weiter mit der Oxydation der Dithiocarbamate und nicht an letzter Stelle mit der Reaktion zwischen Schwefelkohlenstoff und Thioverbindungen zu befassen[1].

Literatur

Bähr, G., G. Schleitzer, H. Bieling: Neues aus der Chemie des Schwefelkohlenstoffs. Chem. Techn. **8**, 597 (1956). — Bode, H.: Systematische Untersuchungen über die Anwendbarkeit der Diäthyldithiocarbaminate in der Analyse. 1. Mitt. Z. anal. Chem. **142**, 414 (1954). — Chatenever, A., and C. V. King: Kinetics of the Decomposition of Ethyl Xanthic Acid. J. Amer. Chem. Soc. **71**, 3587 (1949). — Chatt, J., L. A. Duncanson, and L. M. Venanzi: Electronic Structures of Dithiocarbamates and Xanthates. Nature (Lond.) **177**, 1042 (1956). — Suomen Kemist. B **29**, 75 (1956). — Goodrich, B. F.: U.S.pat. 2046884. Chem. Zbl. **107**, 3195 (1936). — Hammett, L. P.: Physical Organic Chemistry. New York: Mc Graw-Hill 1940. — Heyrovsk , J.: Determination of Carbon Disulfide in Atmosphere. Analyt. Chem. **24**, 915 (1952). — Ingold, C. K.: Structure and Mechanism in Organic Chemistry. London: G. Bell 1953. — Jenšovský, L.: Polarografické chování thiomočoviny a jejich derivatů. Chem. Listy **49**, 1267 (1955). — Kanamaru, K., T. Takada and T. Taniguchi: The Reaction of Carbon Disulfide with Amino Compounds. I. J. Soc. Chem. Industr. Japan Suppl. **42**, 47 B (1939). Chem. Abstr. **33**, 6163 (1939). — Kolthoff, I. M., P. E. Toren and R. W. Ramette: Reduction of Carbon Disulfide at Dropping Mercury Electrode. Analyt. Chem. **24**, 1037 (1952). — Leonis, J.: La reaction des fonctions amines avec le sulfure de carbone. C. r. Trav. Labor. Carlsberg, Sér. Chim. **26**, 315 (1948). — Leonis, J., u. A. L. Levy: A Method for the Controlled Degradation of Peptides Using Carbon Disulfide. I., II. C. r. Trav. Labor. Calsberg, Sér. Chim. **29**, 57, 87 (1954). — Levy, A. L.: Removal of Terminal Groups from Peptides. J. Chem. Soc. (Lond.) **1950**, 404. — Lukeš, R.: Organická chemie, I. Teil, S. 612. Praha: Českoslov. Akad. Věd 1954. — Marhold, J.: K pracím Dr. B. Součka a spolupracovníků o metabolismu jedů. Prac. lékařství **6**, 115 (1954). — Merlevede, E.: Mit. Verhandel. Koninkl. Vlaamse Acad. Belg. **11**, 2 (1949). — Moore, M. L., and F. S. Crossley: Org. Syntheses **21**, 81 (1941). — Näsänen, R., u. V. Tamminen: Absorption Spectra of Tetraethylthiuram Disulfide and some Diethyldithiocarbamates. Soumen Kemist. B **23**, 28 (1950). — Rodd, E. H.: Chemistry of Carbon Compounds. Teil I B, S. 895. Elsevier 1952. — Rothstein, R., K. Binovi: Note sur la préparation des tétraalkyl-thiurames. Rec. Trav.

[1] Herrn Prof. Dr. St. Škramovský danke ich für Diskussionen über einige Partien dieses Referates.

Chim. Pays-Bas **73**, 561 (1954). — Schatenstein, A. I.: Theorie kyselin a zásad. Českoslov. Akad. Věd (Praha) **1953**. — Schochet, L., and C. V. King: Kinetics of the Decomposition of n-Propyl Xanthic Acid. J. Amer. Chem. Soc. **77**, 4745 (1955). — Šedivec, V., u. V. Vašák: Polarografické stanovení oxysulfidu uhlíku. Chem. Listy **48**, 19 (1954). — Siegfried, M., u. O. Weidenhaupt: Über die Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf Aminosäuren. Z. physiol. Chem. **70**, 152 (1910/11). — Sijpesteyn, A.K., and G. J. M. van der Kerk: The Biochemical Mode of Action of Bisdithiocarbamates and Diisothiocyanates. Biochem. et Biophysica. Acta **13**, 545 (1954). — Souček, B.: Umwandlung von Schwefelkohlenstoff in Organismus. J. Hyg. Epid. Microbiol. Immun. **1**, 10 (1957). — Souček, B., u. Z. Mádlo: (1) Pokus o chromatografický důkaz reakce sirouhlíku s aminokyselinami v krvi. Prac. lékařství **5**, 309 (1953). — (2) Bull. Soc. Chim. biol. Paris (im Druck). — (3) Vstřebávání a vylučování sirouhlíku u lidí v dlouhodobých pokusech. Prac. lékařství **5**, 181 (1953). — Svátek, E., u. R. Zahradník: Bisher nicht veröffentlicht. — Teisinger, J., u. B. Souček: O vstřebávání a vylučování sirouhlíku u člověka. Čas. lék. česk. **87**, 933 (1948). — Treiber, E.: Über die Bildungsbedingungen einiger Xanthogenate und die Lichtabsorption der Xanthoganatgruppe. Mh. **82**, 53 (1951). — Tscherkasskaja, P. M., A. B. Pakschwer u. V. A. Kapgin: Vzaimnodejstvie serougleroda s jedkim natrom. Shur. prikl. chim. **26**, 63 (1953). — Wrośski, M.: Kinetische Untersuchungen des Reaktionsverlaufs zwischen Schwefelkohlenstoff und Natronlauge. Faserforsch. u. Textiltech. **7**, 175 (1956). — Yoshida, K.: J. Sci. Labour **31**, 209 (1955). — Zahradník, R.: (1) Der Zerfall von Dithiocarbaminocarbonsäuren in saurem Medium. Chem. Listy **50**, 808 (1956).— Collection **21**, 1111 (1956). — (2) Kinetika tvorby kyselin dithiokarbaminokarbonových. Chem. Listy **50**, 1885 (1956). — (3) Příprava a některé fysikálně-chemické vlastnosti solí kyselin dithiokarbaminokarbonových. Chem. Listy **50**, 1892 (1956). — (4) Diss. ústav fysikální chemie. Českosl. Akad. Věd (Praha) **1956**. — (5) Bisher nicht veröffentlicht. — Zahradník, R., u. O. Schmidt: Beitrag zur Kinetik einer gewissen Art simultaner Reaktionen. Chem. Listy **50**, 180 (1956). — Collection **21**, 802 (1956). — Zahradník, R., u. E. Svátek: Bisher nicht veröffentlicht. — Zahradník, R., u. P. Zuman: Chem. Listy, (im Druck).

Ing. Rudolf Zahradník, Prag II, Karlovo náměstí 33 (ČSR)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 203—226 (1958)

Aus der Inneren Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Recklinghausen
(Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. M. Carstens)

Beiträge zur Pathophysiologie der Staublungenkrankheit im Bergbau

I. Mitteilung

Über die korrelativen Beziehungen zwischen dynamischen Lungenfunktionswerten und Lebens- und Berufsalter

Von

M. Carstens, O. Brinkmann, H. J. Lange, A. Meisterernst und H. Schlicht, Recklinghausen

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 14. Oktober 1957)

Seit der Inkraftsetzung der fünften Berufskrankheitenverordnung am 26. Juli 1952 hat sich der Gutachter mit der „leistungsmindernden Beeinträchtigung von Atmung und Kreislauf" durch die Silikose auseinanderzusetzen. Der Begriff der „schweren Staublunge" ist gefallen, und es erhebt sich die Frage, ob es nach dem heutigen Stand der Wissenschaft möglich ist, klare ätiologische Beziehungen zwischen Funktionsstörungen der Thoraxorgane und geringgradigeren Silikosen überzeugend darzustellen. Die Erfahrung lehrt, daß die Diskrepanz zwischen Leistungsminderung und anatomischem Lungenbefund offenkundig ist und die sog. „Begleitkrankheiten der Silikose" von größerer Bedeutung sind als die Lungenverschwielungen. Sie aber werden in ihren kausalen Beziehungen nicht einheitlich beurteilt, so daß im Rentenverfahren oft Meinungsverschiedenheiten herrschen. Wir haben uns die Aufgabe gestellt, durch ein breiteres Studium der Pathophysiologie der Thoraxorgane von Bergleuten manche umstrittenen Probleme schärfer herauszuarbeiten und insbesondere die ursächlichen Beziehungen zwischen Silikose und Emphysem, Bronchitis, Bronchiektasen zu prüfen. Fragen dieser Art können nur dann befriedigend beantwortet werden, wenn die dazu notwendigen Reihenuntersuchungen möglichst breit angelegt werden. Nun aber weiß jeder Erfahrene im Bergbau, daß es unmöglich ist, genügend zahlreiche Probanden jeden Lebens- und Arbeitsalters zur freiwilligen Untersuchung heranzuziehen. Nur unter Schwierigkeiten gelang es uns, eine erste Untersuchungsreihe von 1000 Bergleuten aufzustellen[1]. Wir untersuchten Männer, zu deren Arbeitsunfähigkeit Stellung

[1] Es ist uns ein Bedürfnis, dem Leiter unserer vertrauensärztlichen Dienststelle, Herrn Obervertrauensarzt Dr. Sarrazin, für seine tatkräftige Unterstützung zu danken.

genommen werden sollte. Dabei handelte es sich um 743 interne und chirurgische Bagatellfälle, die gesund geschrieben wurden. Die restlichen 257 Männer waren arbeitsunfähige Emphysembronchitiker, Herz- und Kreislaufpatienten, Silikosekranke. Das Lebensalter betrug 16 bis 71 Jahre mit einer Untertagetätigkeit von 1—45 Jahren. Wir sind so in der Lage, die Entwicklung des Bergmannes nach Lebens- und Arbeitsalter zu studieren, mehrere Invaliden- und Krankengruppen verschiedener Richtung (Emphysembronchitis, Herz-Kreislauf, Silikose) zu beurteilen, untereinander und schließlich mit den Arbeitsfähigen zu vergleichen. Ganz bewußt haben wir ein Mischkollektiv von Aktiven und Invaliden untersucht, um in der Lage zu sein, den Bergmann in allen Phasen seiner Entwicklung zu erfassen. Die Trennungslinie also zwischen Arbeitsfähigen und Arbeitsunfähigen scheidet unsere Untersuchungsreihe in zwei größere Hauptgruppen. In einem weiteren Bericht werden wir diese Begriffe genauer analysieren. Da weiterhin unser Studium vor allem auf die Thoraxorgane ausgerichtet war, haben wir nahezu einen Querschnitt durch die Belegschaften nach Lebens- und Berufsalter und gerade jener Invaliden vor uns, die wegen Erkrankungen der Thoraxorgane erwerbsunfähig wurden. Durchgehend handelte es sich um Untertagearbeiter (vgl. Tabelle 1—4).

Zur Prüfung der Lungenfunktionen benutzten wir das Knippingsche Spirometer der Firma Dargatz, wobei wir uns nach den Erfahrungen und Vorschriften Knippings und seiner Mitarbeiter richteten, wie sie am ausführlichsten H. C. Landen (1955) beschrieben hat. Zum Vergleich zogen wir die Soll-Werte ebenfalls nach Knipping u. M. heran, die aus folgenden Gründen als Repräsentativ der hiesigen Bevölkerung angesehen werden können:

In den Jahren 1925—1940 haben Brauer, Anthony, Knipping u. Mitarb. die ersten Unterlagen zum Thema der spirometrischen Sollwerte beigebracht. In mehreren großen Aktionen haben sie über 20000 Einzelwerte ermittelt bei als gesund zu entlassenden Patienten von Kliniken und Sanatorien des nord- und süddeutschen Raumes, um das deutsche Volk auf breiterer Basis zu erfassen. Später wurden in Köln zahlreiche Sportler und vor allem auch ältere Jahrgänge untersucht. Das Resultat war die Erkenntnis, daß es allgemein gültige Sollwert-Formeln für die respiratorischen Größen nicht geben kann. Deswegen gingen Knipping und Anthony frühzeitig dazu über, nicht Formeln für Normalwerte aufzustellen, sondern aus dem Sollgrundumsatz sog. Mindestwerte zu errechnen. Diese sind nun seit ungefähr 20 Jahren klinisch kontrolliert und von zahlreichen Autoren „unter Umgehung eines doch immer nur pseudoexakten Normalwertes" anerkannt worden. Im Rentenverfahren wurde nun medizinischerseits darauf hingewiesen, daß Mindest- oder Normalwerte der Gesamtbevölkerung bei der Beurteilung von Schwerarbeitern nicht ausschlaggebend seien, sondern innerhalb der einzelnen Berufsgruppen verglichen werden müßten. Juristischerseits aber wird immer wieder betont, daß die einzelne Berufsgruppe nicht entscheidend sei, sondern der Anspruch des allgemeinen Arbeitsmarktes. (Ausführungen nach H. Valentin, briefliche Mitteilung.) Wir haben uns mit diesem Problem deshalb so ausführlich

auseinandergesetzt, weil wir nur dann etwas über unsere Ergebnisse aussagen können, wenn wir in der Lage sind, sie irgendeinem Repräsentativ gegenüberzustellen. Wir wählten als solches die Sollwerte nach KNIPPING u. M. und haben deshalb noch einmal ihre reale Basis dargestellt. An sich ständen noch etwa 30 Systeme zur Verfügung, deren Differenzen — heute schon erkennbar — grundlegend sind, und wir werden im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen das eine oder andere zu Vergleichszwecken heranziehen. Es ist unbedingt notwendig, daß die Gültigkeit eines „Repräsentativs" als Vergleich geklärt ist, andernfalls wird jede Reihenuntersuchung effektlos, da die gefundenen Beziehungen beanstandet werden können mit der Forderung von Resultaten aus unbegrenzt vielen anderen Berufsgruppen. Eine solche Arbeit käme nie zum Abschluß und läßt sich von einer Seite nicht verwirklichen. Wir stellen also die Knippingschen Sollwerte als für die deutsche Bevölkerung gültig heraus und beziehen auf sie unsere Ergebnisse. Dabei handelt es sich, wie bereits ausgeführt, um Mindestwerte.

Mathematisch-statistische Methodik

Die gefundenen Größen wurden mathematisch-statistisch ausgewertet nach folgenden Methoden:

Die Maßzahlen Durchschnitts- oder Mittelwert, quadratische Streuung, Standardabweichung sowie Standardabweichung des Mittelwertes wurden berechnet:

Durchschnittswert: $$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{N} x_i}{N};$$

Quadratische Streuung: $$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^{N} x_i^2 - N\,\bar{x}^2}{N-1};$$

Standardabweichung: $$S = \pm\sqrt{s^2};$$

Standardabweichung des Durchschnittswertes: $$S_{\bar{x}} = \pm\frac{s}{\sqrt{N}}.$$

In den Tabellen werden neben den Durchschnittswerten jeweils auch die Standardabweichung und die Standardabweichung des Mittelwertes angegeben.

Zur Untersuchung des Zusammenhanges zweier statistischer Reihen (z. B. $x_1, x_2, x_3 \ldots$ usw. und $y_1, y_2, y_3 \ldots$ usw.) wurde der Bravais-Pearsonsche Korrelationskoeffizient berechnet. Beim vorliegenden Material handelt es sich, zum mindesten innerhalb gewisser Bereiche, durchweg um lineare Beziehungen. Mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten kann die Frage beantwortet werden, ob mit hinreichender Sicherheit eine Zu- oder Abnahme der Y-Werte bei wachsendem X vorliegt. Wenn ein solcher Zusammenhang bestand, wurde eine Regressionsgleichung von der Form

$$Y = b\,x + a$$

aufgestellt. Die im einzelnen verwendeten Formeln für die Abhängigkeitsmaße werden nachstehend angeführt:

Korrelationskoeffizient: $$r = \frac{\sum_{i=1}^{N} x_i\,y_i - N\,\bar{x}\,\bar{y}}{\sqrt{\left(\sum_{i=1}^{N} x_i^2 - N\,\bar{x}^2\right)\left(\sum_{i=1}^{N} y_i^2 - N\,\bar{y}^2\right)}};$$

Regressions- oder Richtungskoeffizient:
$$b = \frac{\sum_{i=1}^{N} x_i y_i - N \bar{x} \bar{y}}{\sum_{i=1}^{N} x_i^2 - N \bar{x}^2};$$

Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der Ordinate:
$$a = \bar{y} - b \bar{x}.$$

Bei vorher schon bekanntem r wurde b berechnet auf Grund der Beziehung:

$$b = r \frac{s_y}{s_x}$$

und bei vorher schon bekanntem b gelangten wir zu r über:

$$r = b \frac{s_x}{s_y}.$$

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich meist um drei sich gegenseitig beeinflussende statistische Reihen, z. B. AST, Berufsalter, Lebensalter. Bezeichnen wir diese Reihen mit y_1, y_2, y_3 usw., x_1, x_2, x_3 sowie z_1, z_2, z_3, dann interessiert u. a. die Frage: Wie hängt y von x ab bei Ausschluß des Einflusses von z auf y und umgekehrt. Wir versuchten, dieses Problem durch Anwendung der Methode der partiellen Korrelation zu lösen. Mit ihrer Hilfe läßt sich berechnen, wie y von x abhängt, wenn z konstant bleibt. Der partielle Korrelationskoeffizient zwischen y und x unter Konstanthaltung von z hängt mit den einfachen Korrelationskoeffizienten der drei Reihen durch folgenden Ausdruck zusammen:

$$r_{yx.z} = \frac{r_{yx} - r_{yz} \cdot r_{xz}}{\sqrt{(1 - r_{yz}^2)(1 - r_{xz}^2)}}.$$

Wir berechneten diesen Wert unter Benutzung des entsprechenden Diagrammes in den graphischen Tafeln von KOLLER.

Korrelationskoeffizienten sowie Differenzen zwischen Mittelwerten bzw. zwischen Richtungskoeffizienten wurden mit Hilfe der Nullhypothese auf ihre Zuverlässigkeit abgeschätzt. Beim Korrelationskoeffizienten wurde dabei berechnet, wie groß die Wahrscheinlichkeit (Irrtumswahrscheinlichkeit) ist, daß der gefundene Korrelationskoeffizient r die zufällige Abweichung eines Korrelationskoeffizienten $\varrho = 0$ der Grundgesamtheit darstellt (0 = keinerlei Zusammenhang zwischen y und x). Beim Abschätzen von Differenzen mit Hilfe der Nullhypothese wurde die Wahrscheinlichkeit festgestellt (Irrtumswahrscheinlichkeit) für die Annahme, daß die gefundenen Differenzen nur zufällige Abweichungen einer Nulldifferenz seien. Bei der Prüfung der Differenzen von Durchschnittswerten handelt es sich im Rahmen dieser Arbeit um den Vergleich zwischen Ist- und Sollwerten. Wir haben die Gesamtheit der Sollwerte bzw. zu bestimmten Gruppen zusammengefaßte Sollwerte als selbständige, den Durchschnitt der Bevölkerung repräsentierende Kollektive aufgefaßt. Wir sind dadurch in der Lage, unsere aus Bergleuten bestehenden Stichproben mit gleich großen, die Durchschnittsbevölkerung vertretenden Stichproben mit gleichem durchschnittlichen Soll-Grundumsatz zu vergleichen. Bei dieser Auffassung haben wir daher die Methode der Signifikanzprüfung der Differenz zweier Mittelwerte, *nicht* die der Signifikanzprüfung des Mittelwertes von Differenzen, die an je einer Kollektiv-Einheit ermittelt wurden, angewandt. Im einzelnen gingen wir folgendermaßen vor:

Prüfung eines Korrelatioskoeffizienten:

$$t = \frac{r - \varrho}{s_r}$$

dabei ist $s_r = \pm \sqrt{s_r^2}$ und s_r^2 wird berechnet aus

$$s_r^2 = \frac{(1 - \varrho^2)^2}{N - 1}.$$

Für den Fall der Nullhypothese wird $\varrho = 0$ gesetzt.

Den Unterschied zweier Regressionskoeffizienten prüften wir nach:

$$t = \frac{b' - b''}{s_d}$$

dabei ist $s_d = \pm \sqrt{s_d^2}$ und s_d^2 bestimmten wir mittels

$$s_d^2 = \frac{\sum_{i=1}^{N_1} (y_i' - Y_i')^2 + \sum_{i=1}^{N_2} (y_i'' - Y_i'')^2}{N_1 + N_2 - 4} \left[\frac{1}{\sum_{i=1}^{N_1} (x_i' - \bar{x}')^2} + \frac{1}{\sum_{i=1}^{N_2} (x_i'' - \bar{x}'')^2} \right]$$

wobei

$$\sum_{i=1}^{N} (y_i - Y_i)^2 = \sum_{i=1}^{N} (y_i - \bar{y})^2 - b \sum_{i=1}^{N} x_i y_i - N \bar{x} \bar{y}$$

ist.

Die Differenz zweier Mittelwerte wurde abgeschätzt nach

$$t = \frac{\bar{x}' - \bar{x}''}{s_d}$$

dabei ist

$$s_d = \pm \sqrt{s_{\bar{x}}'^2 + s_{\bar{x}}''^2}.$$

Letzter Ausdruck wurde mit Hilfe der graphischen Tafeln von Koller ermittelt.

Wir sehen Korrelationskoeffizienten und Differenzen irgendwelcher Art als signifikant oder „statistisch gesichert" an, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 0,27% beträgt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 0,27 und 5,0% wurde eine gefundene Differenz als fraglich angesehen.

Das in den obigen Formeln angeführte t ist als t der Normalverteilung, nicht als t der sog. t-Verteilung nach „Student" aufzufassen, da es sich bei unserem Material stets um größere Stichproben handelt. Die Prüfung ergab, daß unsere Werte annähernd normal verteilt sind.

Die Berechnung der Durchschnittswerte und Standardabweichungen sowie der Werte

$$\sum_{i=1}^{N} x_i y_i$$

für die Abhängigkeitsmaße erfolgte mit Hilfe eines Magnettrommelrechners 650 bzw. mit einem Rechenstanzer Typ 604/521 der IBM[1].

[1] Für die Hilfe und Beratung in Fragen der Hollerithauswertung sind wir den Herren Dr. Hesse, Kautsch, Klietsch, Lange, Meier und Wahl zu Dank verpflichtet, vor allem aber Herrn Vermessungsassessor Klietsch für die mathematische Überprüfung des Manuskriptes.

Die dynamischen Lungenfunktionsteste: Atemgrenzwert (AGW) und Atemstoßtest (AST)

Ihre Bedeutung ist unbestritten und so häufig behandelt, daß sich eine erneute theoretische Erörterung erübrigt. Überraschend ist, daß bei ihrer Schlüsselstellung im Rahmen der Lungenfunktionsprüfung die Methodik durchaus nicht einheitlich ist. Der direkte AGW wird mit verschiedenen Atemvolumina und recht unterschiedlicher Frequenz geprüft, was zu nicht vergleichbaren Ergebnissen führen muß. In neuerer Zeit haben sich Heine, Benesch und Hertz (1953) ausführlicher mit diesen Fragen beschäftigt und sind zu dem Ergebnis gekommen, daß die höchsten Atemgrenzwerte mit der halben Vitalkapazität und einer Frequenz von 50/min erreicht werden. Sie testeten jugendliche Probanden, wie die meisten Autoren vor ihnen. Bei unserer Untersuchungsreihe handelte es sich um Männer verschiedener Altersklassen, um Gesunde und Kranke, so daß wir bei der Bestimmung des AGW gezwungen waren, die für jedes Individuum günstigste Methode zu erarbeiten. Wir prüften im allgemeinen mit der halben Vitalkapazität, die bei forcierter Atmung spontan erreicht wird, mit wechselnden Frequenzen von 40, 60, 80/min und der Eigenfrequenz. Das jeweils höchste Ergebnis wurde gewertet. Es ist sicher, daß Trainingslage, Gesundheitszustand und Alter ihre besondere Methodik fordern, worauf wir in einer späteren Mitteilung eingehen werden.

Wir haben uns um die Unterweisung der Probanden sehr bemüht und diese mit aller Energie geführt, so daß wir wohl behaupten dürfen, bei der ganzen überwiegenden Mehrzahl die wirklich erreichbaren Maximalwerte erzielt zu haben. Gleichwohl scheiterten wir in mehreren Fällen an der passiven Resistenz der Männer. So präsentierte uns ein 37jähriger gesunder Bergmann einen AGW von 20 Litern. Spirometrische und ergometrische Untersuchungen sind bei Bergleuten offensichtlich unbeliebt, so daß bei ihnen Reihenuntersuchungen — außerhalb des Rentenverfahrens — nur dann zu Aussagen berechtigen, wenn sie genügend umfangreich durchgeführt werden. Andernfalls steht man vor der Alternative, entweder unmögliche Werte fallen zu lassen oder sich mit unklaren Ergebnissen zu begnügen. Und jede Korrektion birgt die bekannten Gefahren in sich. Wir haben sämtliche abseitigen Resultate registriert, da zu erwarten stand, daß sie bei der relativ großen Zahl der Werte das Gesamtbild nicht verwischen konnten. Bei den nicht zu unterschätzenden Schwierigkeiten glaubten wir einige Zeit, ganz auf den direkten AGW verzichten zu können, wobei wir durch den Optimismus französischer Autoren (Cara, Dechoux, Ruyssen) beeindruckt waren, die den indirekten AGW nach der Formel AST $\times$ 30 oder AST $\times$ 38,5 ausreichend erachten (eigene Erfahrungen in Merlebach). Hinzu kommt, daß die mangelnde Mitarbeit beim Atemstoßtest leichter erkannt werden kann als beim direkten AGW. Schließlich aber richteten wir unsere Methodik speziell auf unsere Probanden aus und hatten auch bei der Bestimmung des direkten AGW ausreichende Sicherheiten. So wird es erklärlich, daß uns bei 1000 Fällen nur 593 direkte Atemgrenzwerte zur Verfügung stehen, die nahezu den gleichen mathematisch-statistischen Aussagewert haben.

Was den Atemstoßtest anbelangt, so ist die Methodik zwar unkompliziert, die erreichbaren Werte hängen aber nicht allein vom guten Willen

des Probanden ab, sondern in erster Linie von einer ganz exakten Führung, wie sie besonders in Frankreich ausgearbeitet wurde. Auch beim AST gibt es keine allgemein gültigen Normalgröße. Der Multiplikator zur Gewinnung des indirekten AGW dürfte für jede Untersuchungsreihe neu zu berechnen sein in Abhängigkeit von körperlicher Verfassung, Trainingslage, Alter usw. Wir erreichten ziemlich genau den direkten AGW nach der Formel $23{,}9 \cdot X_{AST} + 8{,}58$ (AGW und AST in Litern). Die Einzelteste sind in unseren Streuungsdiagrammen (Strd.) eingetragen. Diese wirken instruktiv und demonstrieren die verschiedenen Korrelationen bildhaft.

Besprechung der Ergebnisse

Wir finden eine nicht unbeträchtliche Anzahl von älteren Jahrgängen mit relativ kurzer Untertagetätigkeit vor, was auf eine Überalterung der Zechenbelegschaften schließen läßt. Die leistungsfähigste Berufsklasse zwischen dem 10. und 20. Arbeitsjahr ist schwach vertreten (Strd. 1). Beide Feststellungen dürften als Kriegsfolgen ihre Erklärung finden. Die mehrfach beschriebenen linearen Beziehungen zwischen Atemstoßtest und Atemgrenzwert werden durch das entsprechende Diagramm unterbaut: Mit zunehmendem AST wächst linear der AGW (Strd. 2). Sämtliche Lungenfunktionen — dynamisch und statisch — nehmen mit dem Alter ab. Von Bedeutung sind Beginn und Ausmaß der rückläufigen Entwicklung. Als Repräsentativ der hiesigen Bevölkerung ganz allgemein sahen wir die Sollwerte Knippings und seiner Schule an und legten sie in einem Diagramm fest (Strd. 4). Der Neigungswinkel der Regressionsgeraden läßt Schlüsse auf den Beginn und die Größe der Funktionsminderung zu. Die tatsächlich gefundenen AGW-Größen = Ist-Werte zeigen im Diagramm größere Streuungen und eine frühere und erheblichere Verminderung (Strd. 3). Die Eintragung der Ist-Werte einmal nach Lebensalter, zum anderen nach Berufsalter läßt das Wirken von „Berufsfaktoren" ganz allgemein erkennen, da der Neigungswinkel der Regressionsgeraden im Berufsalter-Diagramm steiler ist als im anderen Falle. Die Gegenüberstellung der einzelnen Neigungswinkel zeigt die zunehmende Minderung der respiratorischen Leistungsfähigkeit.

Die Zunahme der Neigungswinkel der Regressionsgeraden bei den einzelnen AGW-Korrelationen:

1. Berufsalter (1—45) und Soll-AGW (Strd. 6) . . . . 3,5°
2. Lebensalter (16—49) und Soll-AGW (Strd. 4) . . . 4,6°
3. Lebensalter (50—71) und Soll-AGW (Strd. 4) . . . 7,5°
4. Lebensalter (16—71) und Ist-AGW (Strd. 3) . . . 10,7°
5. Berufsalter (1—45) und Ist-AGW (Strd. 5) . . . . 13,0°

Das Streuungsdiagramm nach Lebensalter und Soll-Atemgrenzwerten erfordert die Errechnung von 2 Regressionsgeraden diesseits

und jenseits des 50. Lebensjahres mit verschiedenen Neigungswinkeln (siehe oben 2 und 3!), was besagt, daß der AGW im späteren Alter etwas steiler abfällt als zwischen 16 und 49 Jahren. Ordnet man die gleichen AGW-Größen nach dem Berufsalter (Strd. 6), so wird der Abfall flacher, da sich hier die älteren Jahrgänge in den niederen Untertageklassen bemerkbar machen. Die Ist-Werte zeigen — geordnet nach Lebensalter — eine steilere Abnahmetendenz als das Repräsentativ der Durchschnittsbevölkerung. Gruppiert man diese nach dem Berufsalter, so tritt bei gleicher Lebensalterverschiebung keine Verkleinerung des Neigungswinkels ein wie bei den Soll-Werten, er wird im Gegenteil größer: 13°. Berufliche Einflüsse wirken offensichtlich stärker leistungsmindernd als der Faktor Lebensalter.

Ganz ähnliche Feststellungen können wir beim Studium der AST-Streuungsdiagramme machen. Auch der Atemstoßtest der Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren fällt in Verbindung mit dem Berufsalter steiler ab als nach dem entsprechenden Lebensalter-Diagramm. Das ist natürlich, denn AST und AGW sind dynamische Werte mit nahezu gleichen physiologischen und patho-physiologischen Voraussetzungen. Darüber hinaus ist der AST unserer Untersuchungsreihe über den indirekten AGW mit dem Soll-AGW vergleichbar nach der Formel:

$$Y_{AGW} = 1{,}19\ AST + 4{,}42$$

(AST in Dezilitern, Y_{AGW} in Doppellitern)

Die Prüfung ergab, daß der Regressionskoeffizient zwischen Lebensalter und indirektem Atemgrenzwert der Fälle im Alter von 1—49 Jahren sich signifikant von dem entsprechenden des Soll-AGW unterscheidet. Ebenso ergab die Nachrechnung, daß ein signifikanter Unterschied besteht zwischen dem erwähnten Regressionskoeffizienten der Soll-AGW und dem zwischen Lebensalter und direktem Atemgrenzwert. Letzterer ist größer, d. h. der Abfall der Ist-Werte ist signifikant größer als der Abfall der Soll-Werte. Über die zeitlichen Verhältnisse der Minderung der dynamischen Größen bei Bergleuten und übriger Bevölkerung orientieren besser als die Streuungsdiagramme zwei Auszüge aus den Durchschnittswerttabellen 5—8 (Tabelle A).

Bis zum 30. Lebensjahr liegen die Durchschnittswerte des direkten und indirekten AGW über den Sollwerten. Im 4. Lebensjahrzehnt werden die Sollwerte zufällig genau erreicht, was in Wirklichkeit schon eine beachtliche Abnahme bedeutet. Zwischen 40 und 50 Jahren fallen die dynamischen Funktionswerte der Bergleute gegenüber der anderen Bevölkerung bedeutend stärker ab. Dieses Jahrzehnt ist im Bergbau offenbar *die* Zeit des Abbaus. Wir erinnern uns des Streuungsdiagrammes 9, auf dem ebenfalls für das 40.—49. Lebensjahr Korrelationen

Tabelle A. *Die Abnahme der Durchschnittswerte von AST, indirektem und direktem AGW in Litern und prozentual zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr*

Lebensalter	Soll-AGW in Litern		Indirekter AGW in Litern		Direkter AGW in Litern	
	Größe	Abnahme in Litern und prozentual	Größe	Abnahme in Litern und prozentual	Größe	Abnahme in Litern und prozentual
16—29	87		92		91	
30—39	85	2 = 10%	83	9 = 25%	85	6 = 15%
40—49	78	7 = 33%	66	17 = 47%	63	22 = 53%
50—60	66	12 = 57%	56	10 = 28%	50	13 = 32%
Gesamtverlust zwischen 30—60 Jahren	21 Liter = 24% (von 87 Litern)		36 Liter = 39% (von 92 Litern)		41 Liter = 45% (von 91 Litern)	

Die mathematisch-statistisch gesicherten Differenz-Werte entnehme man den Tabellen 5—8.

zwischen Berufsalter und Abnahme des AST statistisch gesichert sind. Weitere Feststellungen in gleicher Richtung werden zu anderer Zeit veröffentlicht werden. Die Sollwerte dagegen fallen am stärksten erst im 6. Jahrzehnt ab, zu einer Zeit also, in der die Ist-Werte bereits eine geringere Abnahmetendenz erkennen lassen. Das 50. Lebensjahr zeigt sehr deutlich die unterschiedliche Entwicklung der Lungenfunktionsminderung von Bergleuten und übriger Bevölkerung. Das Verhältnis des Abbaus der dynamischen Werte zwischen 30—50 und 50—60 ist folgendes:

1. Indirekter AGW der Bergleute . . . . . etwa 70:30
2. Direkter AGW der Bergleute . . . . . etwa 70:30
3. Soll-AGW (Repräsentativ der anderen Bevölkerung) etwa 40:60

Damit stellen wir fest, daß die Hauptminderung der dynamischen Lungenfunktionen im Bergbau mindestens 10 Jahre früher erfolgt als außerhalb desselben. (Im 5. Jahrzehnt beträgt die durchschnittliche Untertagetätigkeit $19 \pm 8{,}84$ Jahre.) Darüber hinaus ist die Leistungsminderung der Bergleute im gleichen Zeitraum doppelt so groß wie bei den anderen. Die Abnahme des Soll-AGW beträgt zwischen 30 und 60 Jahren 24%, die des direkten AGW im gleichen Zeitraum 49% des Ausgangswertes. Die zeitlichen Beziehungen der Lungenfunktionsminderungen im Bergbau sind u. E. nicht genügend studiert. Wir halten es deshalb für notwendig, zusätzlich die Verhältnisse nach der Dauer der Untertagetätigkeit zu erfassen (Tabelle B).

Die Größen zu Beginn der Arbeitszeit werden als Ausgangswerte bezeichnet. Die Gegenüberstellung von direktem AGW und Soll-AGW zeigt, daß bis zum 9. Arbeitsjahr die Soll-Werte überschritten werden.

Tabelle B. *Die Abnahme in Litern und prozentual von Soll-AGW, indirektem und direktem AGW nach der Dauer der Untertagetätigkeit, die Differenzen zwischen direktem AGW und Soll-AGW*

Arbeitszeit unter Tage in Jahren	Soll-AGW	Indirekter AGW	Direkter AGW	Differenz zwischen direktem AGW und Soll-AGW
0—4 (Ausgangswerte)	86	90	91	+5
5—9	—3 Liter = 15%	—7 Liter = 19%	—5 Liter = 12%	+3
10—14	—1 Liter = 5%	—10 Liter = 29%	—11 Liter = 25%	—7
15—19	—5 Liter = 25%	—5 Liter = 14%	—8 Liter = 19%	—10
20—24	—2 Liter = 10%	—4 Liter = 11%	—14 Liter = 32%	—22
25—29	—4 Liter = 20%	—3 Liter = 8%	—0 Liter = 0%	—18
über 30	—5 Liter = 25%	—7 Liter = 19%	—5 Liter = 12%	—18
Gesamtverlust in Litern und Prozenten des Ausgangswertes	86—20 = 66 Liter 20 = 23%	91—36 = 55 Liter 36 = 40%	91—43 = 48 Liter 43 = 47%	

Die mathematisch-statistisch gesicherten Differenzwerte entnehme man den Tabellen 5—8.

Das Durchschnittsalter zwischen 5 und 9 Arbeitsjahren beträgt 34 ± 8,25 Jahre. Bereits in der nächsten Untertagegruppe (10—14 Jahre) werden die Soll-Werte mit —7 Litern unterschritten. Das Durchschnittsalter beträgt jetzt 37 ± 8,9 Jahre. Die größte Abnahme der Funktionswerte ist mit dem 24. Arbeitsjahr erreicht bei einem Durchschnittsalter von 47 ± 6,31 Jahren. Wiederum erweisen sich auf anderem Wege die Vierziger Jahre als das entscheidende Lebensjahrzehnt des Bergmanns mit dem größten Abbau der dynamischen Lungenfunktionswerte. Legen wir die Untertagetätigkeit zugrunde und vergleichen wir den prozentualen Abbau der Atemgrenzwerte vor und nach dem 24. Arbeitsjahr, so erhalten wir folgende Verhältnisse:

1. Abnahmeverhältnis des Soll-AGW 55:45%
2. Abnahmeverhältnis des indirekten AGW . . . 73:27%
3. Abnahmeverhältnis des direkten AGW 88:12%

Die Resultate sind etwas verschieden von denen der Lebensalterstabelle, da hier die bereits bei den Diagrammen besprochene Verschiebung der älteren Bergleute in die niederen Untertageklassen mit geringer Arbeitszeit bemerkbar wird. So viel aber ist wiederum als gesichert hinzunehmen, daß der Bergmann in relativ wenigen Jahren eine endlich zu beachtende Minderung seiner Lungenfunktionen erleidet, beginnend mit dem 10. Arbeitsjahr und bereits nach nur 24jähriger Tätigkeit den Höhepunkt überschreitend. Tempo und Ausmaß des Funktionsausfalles

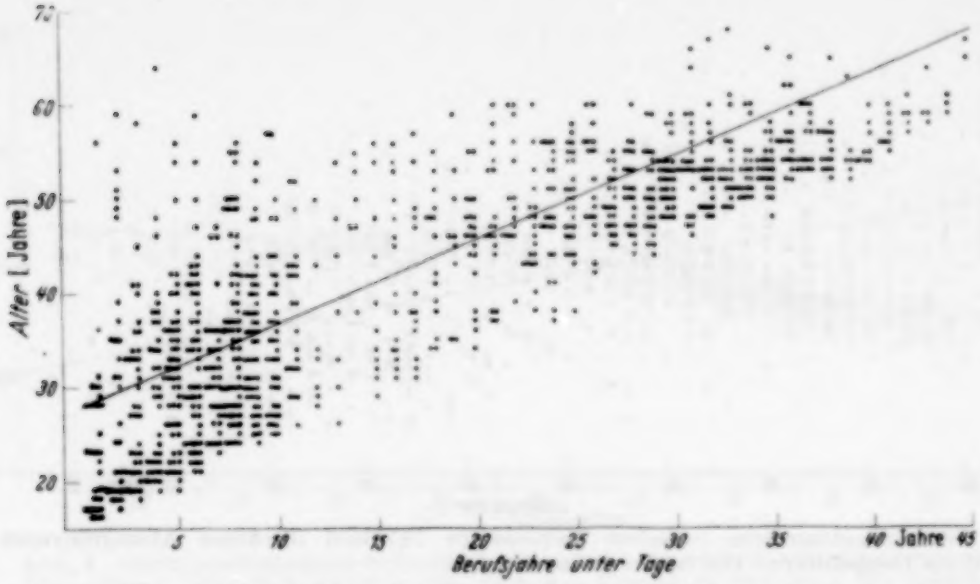


Abb. 1. Streuungsdiagramm zwischen Berufsalter unter Tage (BA) und Lebensalter (A) (Die Korrelationskoeffizienten sind im einzelnen den Tabellen 9A—D zu entnehmen). Wie zu erwarten ist, besteht eine Korrelation zwischen Berufs- und Lebensalter. Eingezeichnet ist die Regressionsgerade:

$$Y_{A \cdot BA} = +0{,}89\ X_{BA} + 27{,}87 \text{ (Jahre)}$$

Bei einem Tangens des Anstiegswinkels von 0,445 beträgt dieser 24° (nach unserem Maßstab). Die Zechenbelegschaften sind überaltert. In den niederen Untertageklassen finden sich auffallend viel ältere Jahrgänge. So finden wir z. B. in den ersten 5 Berufsjahren Bergleute im Alter von 16—64 Jahren. Weiterhin fällt auf, daß die Berufsaltersgruppe zwischen 10 und 20 Jahren schwach vertreten ist. Hierbei dürfte es sich um Kriegsfolgen handeln. (Punkte mit gleichen Koordinaten sind in sämtlichen Diagrammen nebeneinander gezeichnet)

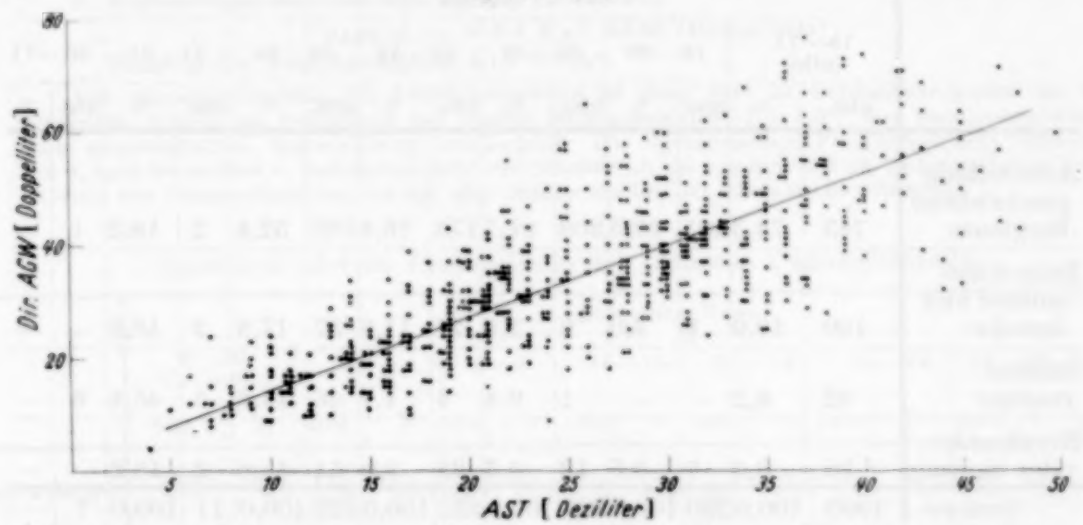


Abb. 2. Streuungsdiagramm zwischen Atemstoßtest (AST) in Dezilitern und direktem Atemgrenzwert (dir. AGW) in Doppellitern. Die Regressionsgerade:

$$Y_{dir.\cdot AGW \cdot AST} = 1{,}19\ X_{AST} + 4{,}42 \text{ (Doppelliter)}$$

Der Tangens des Anstiegswinkels 0,39 = 21,4°.

Die in der Literatur oft behaupteten linearen Beziehungen zwischen AST und AGW sind durch das Diagramm bewiesen: Mit zunehmendem AST steigt der direkte AGW linear an. (Der indirekte AGW stellt letztlich nur eine Koordinatentransformation dar. Damit gelten sämtliche Beziehungen des AST auch für den indirekten AGW; über diesen wird lediglich der Vergleich des AST mit dem Soll-AGW möglich)

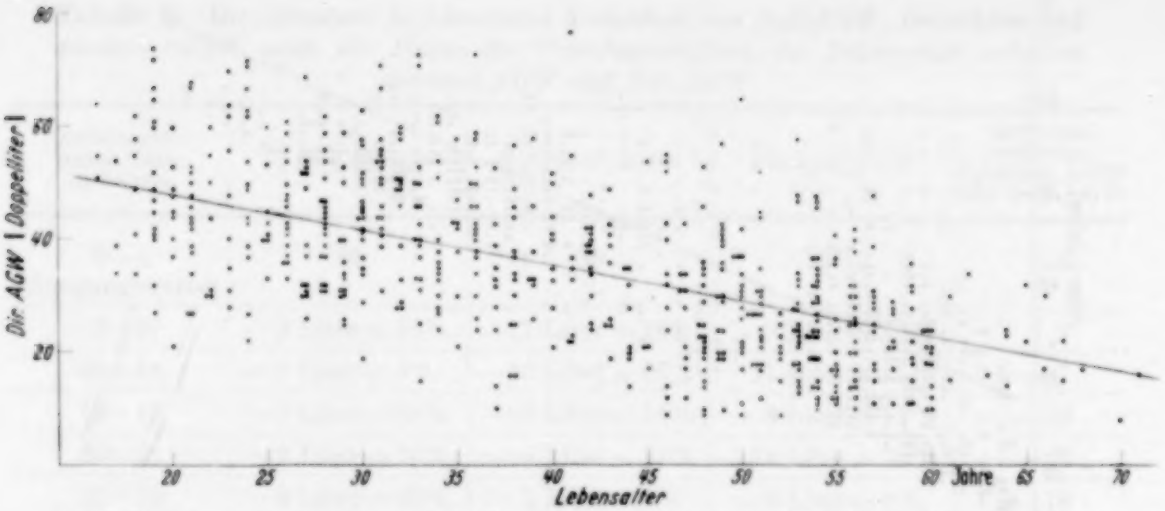


Abb. 3. Streuungsdiagramm zwischen Lebensalter (A) und direktem Atemgrenzwert (dir. AGW) in Doppellitern. Die Regressionsgerade:

$$Y_{dir.\cdot AGW\cdot A} = -0{,}63\,X_A + 60{,}46 \text{ (Doppelliter)}$$

Tangens des Neigungswinkels 0,189 = 10,7° (180 — 10,7°). Sämtliche Diagramme des AGW sind maßstabsgerecht und erlauben Vergleiche untereinander. Mit zunehmendem Alter nimmt der AGW ab, was selbstverständlich nicht anders zu erwarten war. Von Interesse ist die beachtliche Streubreite der Werte, die nur zum geringen Teil auf die mangelnde Mitarbeit der Probanden zurückzuführen ist. Hier wird in erster Linie die unterschiedliche Leistungsfähigkeit der Bergleute erkennbar. Im übrigen aber wurde diese Korrelation zur Prüfung der partiellen Korrelationen von AGW-Lebensalter-Berufsalter notwendig

Tabelle 1. *Art der Probanden in den einzelnen Altersklassen*

	Alter													
	16—71 (alle)		16—29		30—39		40—49		50—60		61—65		66—71	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Arbeitsfähig geschriebene Bergleute	743	74,3	185	92,5	208	91,7	178	76,8	169	52,4	2	18,2	1	—
Bronchitis-rentner und -kranke	100	10,0	8	4,0	6	2,6	27	11,6	57	17,6	2	18,2	—	—
Silikose-rentner	62	6,2	—	—	1	0,4	4	1,7	46	14,2	5	45,4	6	—
Herzkranke oder -rentner	95	9,5	7	3,5	12	5,3	23	9,9	51	15,8	2	18,2	—	—
Summe	1000	100,0	200	100,0	227	100,0	232	100,0	323	100,0	11	100,0	7	—

ist auch nach der neuen Betrachtungsweise bei Bergleuten grundsätzlich verschieden von denen anderer Menschen. Er erfolgt auch nach dieser Richtung mathematisch-statistisch gesichert früher und stärker.

Wir haben die zeitlichen und quantitativen Verhältnisse des Abbaus der dynamischen Lungenfunktionswerte deshalb so ausführlich be-

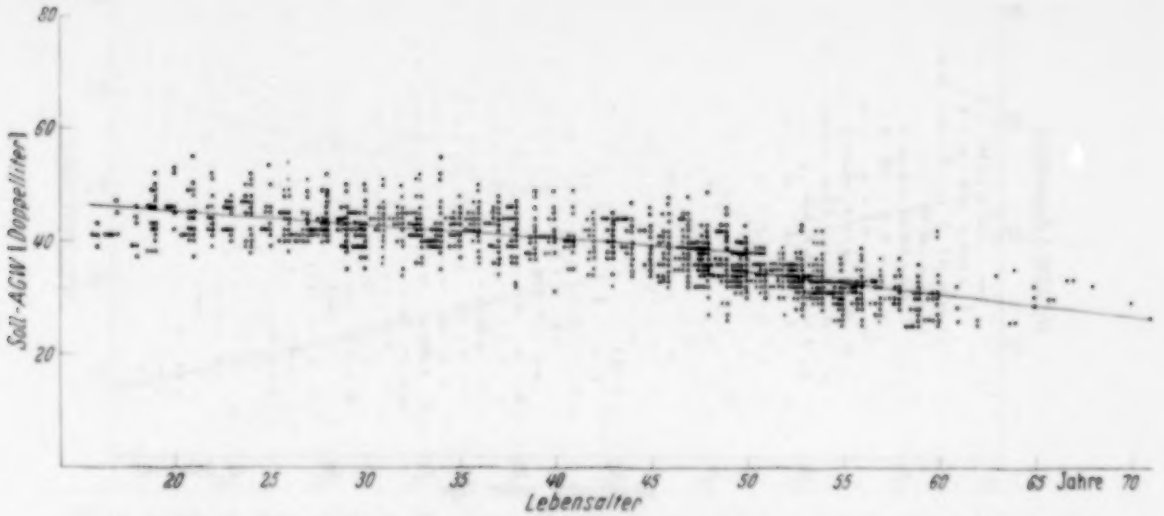


Abb. 4. Streuungsdiagramm zwischen Lebensalter (A) und Soll-Atemgrenzwert (SAGW) in Doppellitern. Der Soll-AGW wurde nach der Formel (KNIPPING u. M.) berechnet:

Soll-AGW = Soll-VK × 22 (bis 45 Jahre) usw.
Soll-VK = Soll-GU × 2,3
Soll-GU siehe Knippingsche Tabellen.

Die Sollwerte erscheinen gegenüber den wirklichen Ergebnissen (Strd. 3) dicht gedrängt mit geringerer Abnahmetendenz. Um zu linearen Beziehungen zu gelangen, ist es notwendig, 2 Regressionsgerade zu errechnen, einmal zwischen 16 und 49 Jahren, zum anderen jenseits des 50. Lebensjahres.

1. **Regressionsgerade zwischen 16 und 49 Jahren:**

$$Y_{SAGW\ 16-49} = -0{,}25\ X_A + 50{,}28 \text{ (Doppelliter).}$$

Tangens des Neigungswinkels 0,08 = 4,6°.

2. **Regressionsgerade zwischen 50 und 71 Jahren:**

$$Y_{SAGW\ 50-71} = 0{,}4\ X_A + 54{,}65 \text{ (Doppelliter).}$$

Tangens des Neigungswinkels 0,13 = 7,5°.

Die Abnahmetendenz der Atemgrenzwerte ist nach dem 50. Lebensjahr größer als in jüngeren Jahren im Verhältnis der beiden Neigungswinkel 7,5:4,6°. Bei Bergleuten wird eine gegensätzliche Entwicklung beobachtet: Die dynamischen Funktionswerte nehmen im 4. und besonders 5. Jahrzehnt sehr viel stärker ab als jenseits des 50. Lebensjahres. Der Abbau der Lungenfunktion erfolgt also früher als bei der übrigen Bevölkerung

Tabelle 2. *Art der Probanden in den einzelnen Untertageklassen*

	Jahre unter Tage															
	1—30 und mehr		0—4		5—9		10—14		15—19		20—24		25—29		über 30	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Arbeitsfähige	743	74,3	129	90,9	236	88,8	80	87,9	50	80,7	61	62,9	63	53,8	124	55,1
Bronchitis-rentner und -kranke	100	10,0	7	4,9	14	5,2	2	2,2	7	11,3	15	15,4	19	16,3	36	16,0
Silikose-rentner	62	6,2	—	—	—	—	1	1,1	2	3,2	9	9,3	17	14,5	33	14,7
Herzkranke oder -rentner	95	9,5	6	4,2	16	6,0	8	8,8	3	4,8	12	12,4	18	15,4	32	14,2
Summe	1000	100,0	142	100,0	266	100,0	91	100,0	62	100,0	97	100,0	117	100,0	225	100,0

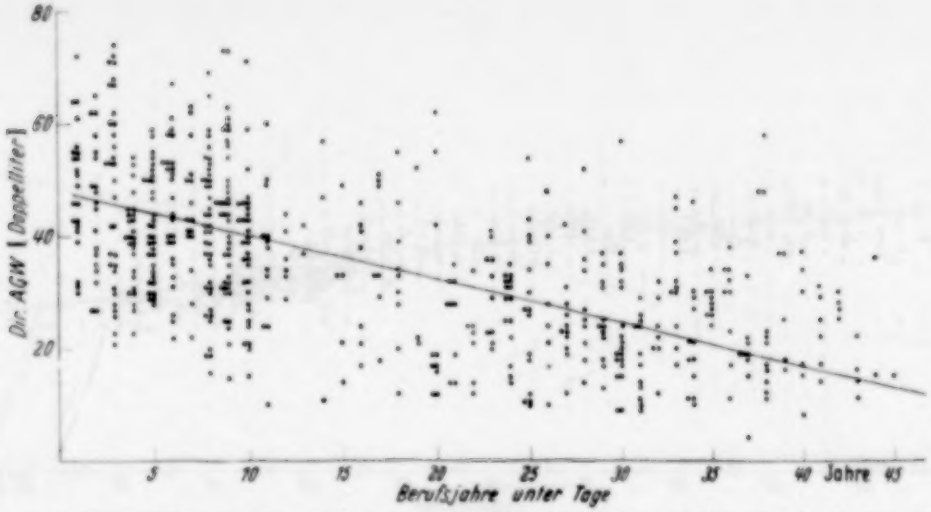


Abb. 5. Streuungsdiagramm zwischen Berufsalter unter Tage (BA) und direktem Atemgrenzwert (dir.AGW) in Doppellitern. Die Regressionsgerade:

$$Y_{dir.\,AGW\,\cdot\,BA} = -0{,}76\,X_{BA} + 47{,}47 \text{ (Doppelliter)}.$$

Tangens des Neigungswinkels 0,23 = 13°.

Trägt man die Atemgrenzwerte nach dem Berufsalter ein, so ist der Regressionskoeffizient größer als bei der Regressionsgeraden der Beziehung Lebensalter-AGW, was aus dem größeren Neigungswinkel erkennbar wird. Das Verhältnis der Winkel beträgt: 13:10,7° (s. Strd. 3). Diese Feststellung ist deswegen beachtlich, weil hier eine im Diagramm nicht unwirksame Verschiebung der Lebensalter erfolgt entsprechend den zahlreichen älteren Jahrgängen mit kurzer Arbeitszeit. Wenn trotzdem der Abfall der Funktionswerte deutlich steiler ist, so kann es sich nur um den Einfluß von „Berufsfaktoren" ganz allgemein handeln. Ein weiterer Hinweis darauf ist der Vergleich mit folgendem Streuungsdiagramm

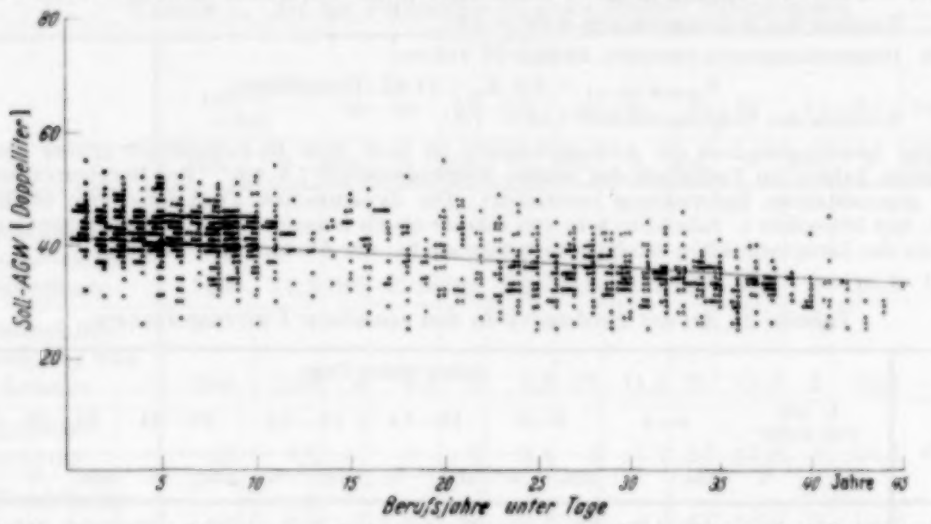


Abb. 6. Streuungsdiagramm zwischen Berufsalter unter Tage (BA) und Soll-Atemgrenzwert (SAGW) in Doppellitern. Die Regressionsgerade:

$$Y_{SAGW\,\cdot\,BA} = -0{,}19\,X_{BA} + 41{,}73 \text{ (Doppelliter)}.$$

Tangens des Neigungswinkels 0,06 = 3,5°. Ordnet man die Soll-AGW nach dem Berufsalter, so werden ältere Lebensjahrgänge mit kurzer Arbeitszeit nach links verlagert, was zu einer Abnahme des Neigungswinkels der Regressionsgeraden führen muß. Für den Soll-AGW ist das Berufsalter eine zufällige Größe, die bei der Berechnung nicht berücksichtigt wird. Die Folge davon ist, daß die Neigungswinkel der Regressionsgeraden in den Streuungsdiagrammen Soll-AGW/Lebensalter und Soll-AGW/Berufsalter unterschiedlich sind im Verhältnis der Neigungswinkel 4,6°:3,5° (Strd. 4). Gerade der gegensätzliche Verlauf bei den Istwerten (Steilerwerden des Neigungswinkels beim Übergang vom Lebens- zum Berufsalter) ist ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung der „Berufsfaktoren" für die Abnahme der dynamischen Lungenfunktionen

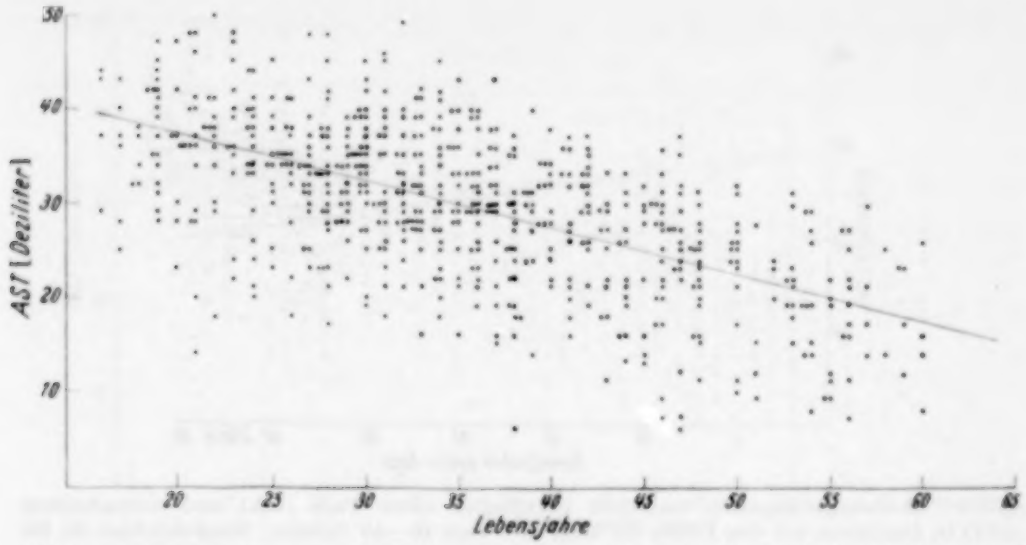


Abb. 7. Streuungsdiagramm zwischen Lebensalter (A) und Atemstoßtest (AST) in Dezilitern. (Die nunmehr folgenden AST-Diagramme sind untereinander, nicht aber mit denen der Atemgrenzwerte vergleichbar, da die Maßstäbe etwas differieren. Bei gleichen Verhältnissen wären die Neigungswinkel der AST-Regressionsgeraden etwas kleiner.) Die Regressionsgeraden für den Bereich von 16–71 Jahren:

$$Y_{AST \cdot A} = -0{,}56\, X_A + 49{,}73 \text{ (Deziliter).}$$

Tangens des Neigungswinkels 0,28 = 15,7°. Der AST nimmt naturgemäß im Alter ab. Das Diagramm hat Bedeutung in Verbindung mit den folgenden.

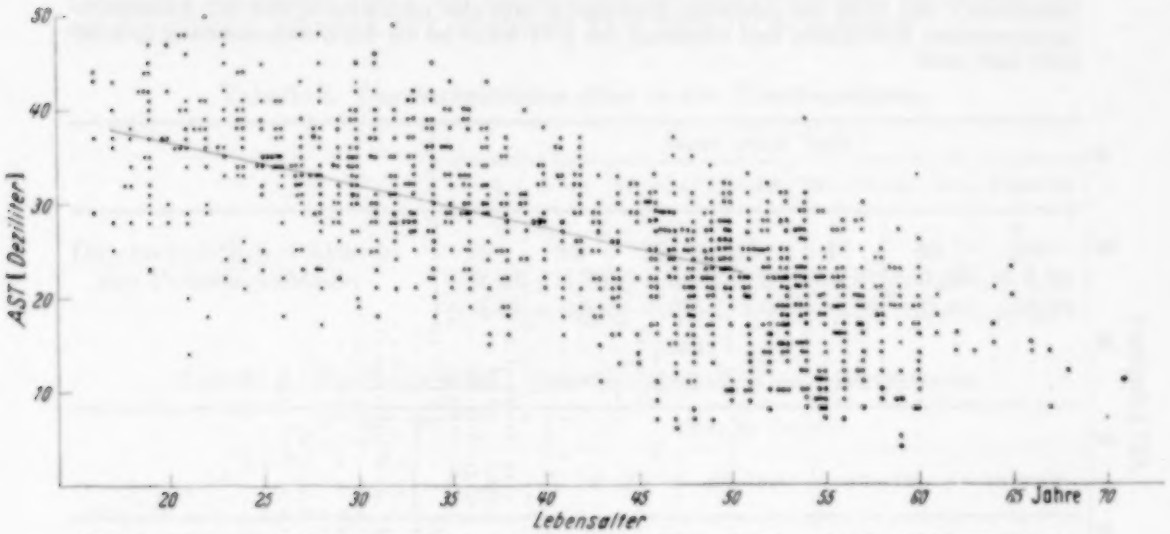


Abb. 8. Streuungsdiagramm zwischen Lebensalter (A) und Atemstoßtest (AST) mit besonderer Berücksichtigung des 16.—49. Lebensjahres. Die Regressionsgerade ist für den Bereich vom 16.—49. Lebensjahr eingezeichnet:

$$Y_{AST \cdot A\ 16-49} = -0{,}46\, X_A + 45{,}71 \text{ (Deziliter).}$$

Tangens des Neigungswinkels 0,23 = 13°

Der AST unserer Untersuchungsreihe ist über den indirekten AGW nach der Formel $Y_{AGW} = 1{,}2\,\text{AST} + 3{,}9$ gut mit dem Soll-AGW zu vergleichen. Berechnet man nach dieser Formel die Regression zwischen Lebensalter und indirektem AGW, so erhält man für die Fälle im Alter von 16—49 Jahren folgende Gleichung:

$$Y_{indir.\ AGW\ 16-49} = -0{,}55\, X_A + 58{,}95 \text{ (Doppelliter).}$$

Dieser Regressionskoeffizient ist nun vergleichbar mit dem des Soll-AGW im Bereich von 16—49 Jahren (Strd. 4). Der Regressionskoeffizient des AST ist mit 0,55 um 0,3 größer als der des Soll-AGW (0,25) der gleichen Fälle im Alter von 16—49 Jahren. Nach unseren Berechnungen ist der Unterschied signifikant.

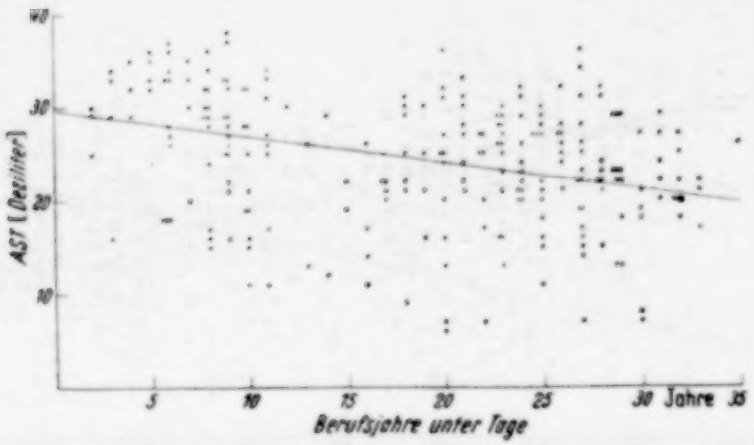


Abb. 9. Streuungsdiagramm zwischen Berufsalter unter Tage (BA) und Atemstoßtest (AST) in Dezilitern bei den Fällen im Alter zwischen 40—49 Jahren. Eingezeichnet ist die Regressionsgerade:

$$Y_{BA \cdot AST\ 40-49} = -0{,}30\, X_{BA} + 29{,}97 \text{ (Deziliter).}$$

Tangens des Neigungswinkels 0,15 = 8°. Lebensalter und Berufsfaktoren spielen offensichtlich bei der Abnahme der Lungenfunktionen eine Rolle. Am sichersten würde man letztere dann erfassen, wenn eine genügend große Anzahl von Probanden des gleichen Alters mit unterschiedlicher Dauer der Untertagetätigkeit untersucht würde. Eine derartige Reihe steht uns nicht zur Verfügung. Die Erweiterung des Personenkreises auf das 40. bis 49. Lebensjahr ergibt, daß in diesem Bereich kein fester Zusammenhang zwischen Lebensalter und Berufsalter nachweisbar ist. (Korrelationskoeffizient s. Tabelle der Abhängigkeitsmaße.) Mit Hilfe der partiellen Korrelation läßt sich nachweisen, daß der Zusammenhang zwischen Berufsalter und Abnahme des AST fester ist als der Zusammenhang Lebensalter und AST

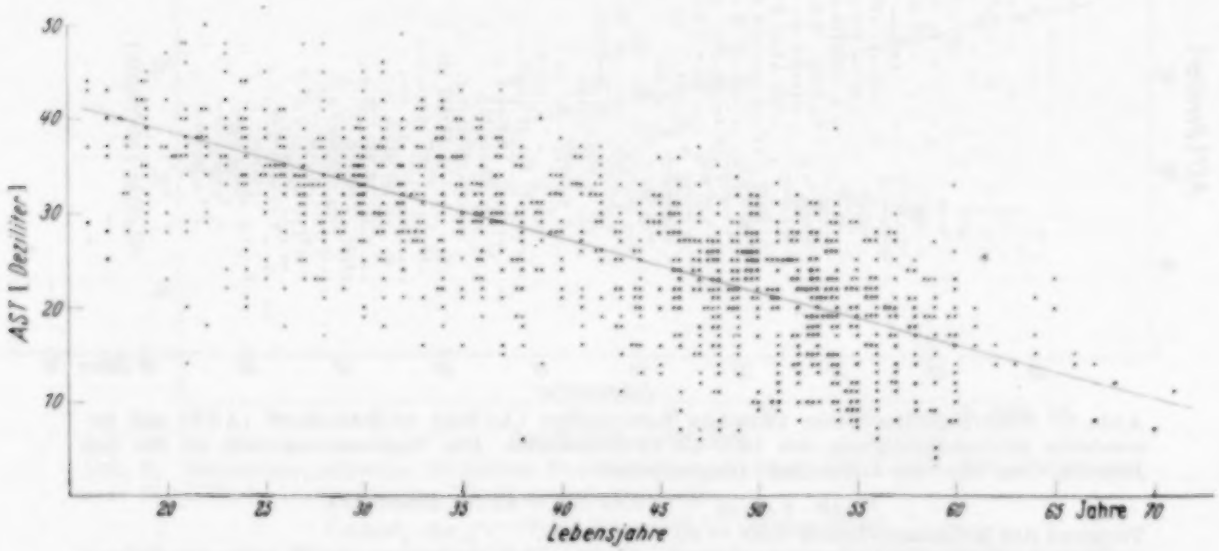


Abb. 10. Streuungsdiagramm zwischen Lebensalter (A) und Atemstoßtest (AST) in Dezilitern für die Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren. Eingezeichnet ist die Regressionsgerade:

$$Y_{AST \cdot A\ 1-24} = -0{,}50\, X_{A} + 47{,}33 \text{ (Deziliter).}$$

Tangens des Neigungswinkels 0,25 = 14,5°. Die hier erfaßten Werte zeigen eine Abnahmetendenz, die dem Gesamtdiagramm (7) ähnelt = 14,5°:15,7°. In deutlichem Gegensatz dazu steht das folgende Ergebnis im Strd. 11

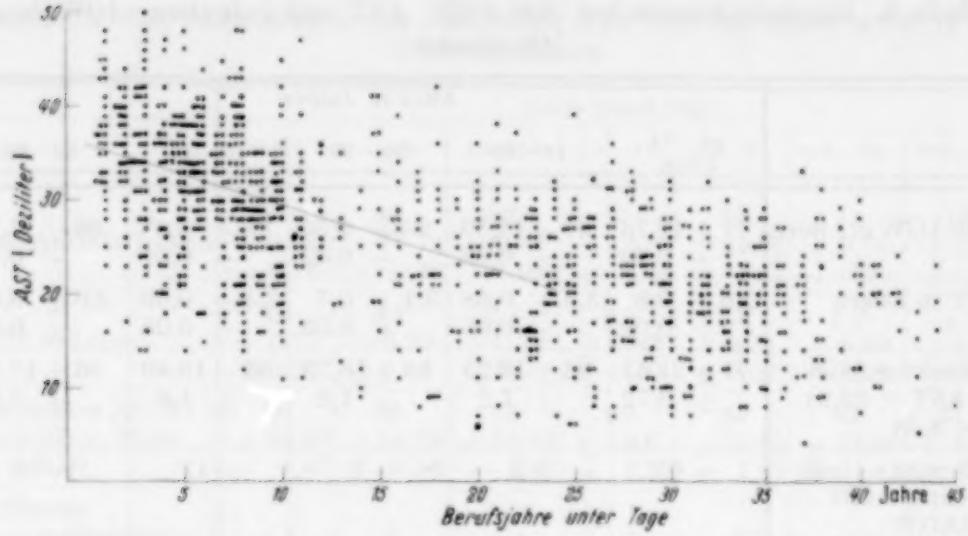


Abb. 11. Streuungsdiagramm zwischen Berufsalter unter Tage (BA) und Atemstoßtest (AST) in Dezilitern mit besonderer Berücksichtigung des 1.—24. Berufsjahres. Die Regressionsgerade ist für die ersten 24 Berufsjahre gezeichnet:

$$Y_{AST \cdot BA\ 1-24} = -0{,}64\ X_{BA} + 35{,}73 \text{ (Deziliter).}$$

Tangens des Neigungswinkels 0,32 = 17,8°

Der Atemstoß nimmt in den ersten 24 Berufsjahren stärker ab als im weiteren Verlauf der Untertagetätigkeit. Wir ziehen daraus den Schluß, daß die „Berufsfaktoren" in den ersten Berufsjahrzehnten eine ganz beachtliche Rolle spielen. Sie wirken stärker als das Lebensalter mit seinem Abbau, was aus dem geringeren Neigungswinkel der Regressionsgeraden zwischen Alter und AST der gleichen Fälle (Strd. 10) zu ersehen ist

Tabelle 3. *Durchschnittliches Alter in den Untertageklassen*

	Jahre unter Tage						
	0—4	5—9	10—14	15–19	20—24	25–29	über 30
Durchschnittliches Alter in den Untertageklassen	28	34	37	43	47	50	55
	± 9,93	± 8,25	± 8,90	± 8,27	± 6,31	± 4,54	± 4,38
	± 0,83	± 0,51	± 0,93	± 1,05	± 0,64	± 0,42	± 0,29

Tabelle 4. *Durchschnittliche Untertagetätigkeit in den Altersklassen*

	Alter in Jahren				
	16–71 (alle)	16–29	30–39	40–49	über 50
Durchschnittliche Untertagetätigkeit in Jahren	17 ± 12,18	5 ± 3,09	9 ± 5,22	19 ± 8,84	29 ± 9,14
	± 0,39	± 0,22	± 0,35	± 0,58	± 0,51

handelt, weil AST und AGW in der Diagnostik des Lungenemphysems und der Bronchitiden entscheidend sind. Und diesen „Begleitkrankheiten der Silikose" gilt unser besonderes Augenmerk. Wir werden in weiteren Mitteilungen berichten.

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich, daß ein Zusammenhang zwischen beruflichen Faktoren und Abnahme der dynamischen Werte

Tabelle 5. *Durchschnittswerte von Soll-AGW, AST und indirektem AGW in den Alterklassen*

	Alter in Jahren				
	16—71 (alle)	16—29	30—39	40—49	50—60
Soll-AGW in Litern	77 ± 12,76 ± 0,40	87 ± 11,59 ± 0,82	85 ± 9,50 ± 0,63	78 ± 8,67 ± 0,57	66 ± 7,54 ± 0,42
AST in Litern	2,6 ± 0,9 ± 0,03	3,5 ± 0,68 ± 0,05	3,1 ± 0,7 ± 0,05	2,4 ± 0,69 ± 0,05	2,0 ± 0,65 ± 0,04
Indirekter AGW (AST × 23,9) + 8,58	71 ± 21,51 ± 0,72	92 ± 16,25 ± 1,2	83 ± 16,73 ± 1,2	66 ± 16,49 ± 1,2	56 ± 15,54 ± 0,96
Differenz = indirekter AGW — SAGW	—6	+5	—2	—12	—10
Ist die gefundene Differenz signifikant?	ja	ja	nein	ja	ja

vorliegt. Als Beweis für diese Annahme müssen wir fordern, daß sich mathematisch-statistisch eine Korrelation zwischen Berufsalter und dynamischen Werten ermitteln läßt unter Ausschaltung des Alterseinflusses. Mit Hilfe der partiellen Korrelation kann ein solcher Beweis

Tabelle 6. *Durchschnittlicher Soll-AGW und direkter AGW in den Altersklassen*

	Alter in Jahren				
	16—71 (alle)	16—29	30—39	40—49	50—60
Direkter AGW	70 ± 29,48 ± 1,21	91 ± 24,49 ± 1,99	85 ± 25,95 ± 2,32	63 ± 24,87 ± 2,36	50 ± 20,66 ± 1,54
Soll-AGW	77 ± 12,76 ± 0,40	87 ± 11,59 ± 0,82	85 ± 9,50 ± 0,63	78 ± 8,67 ± 0,57	66 ± 7,54 ± 0,42
Differenz = direkter AGW-Soll-AGW	—7	+4	0	—15	—16
Ist die gefundene Differenz signifikant?	ja	nein	entfällt	ja	ja

erbracht werden. Mit dieser Methode können wir die Frage prüfen, wie der Zusammenhang zwischen Abnahme des direkten Atemgrenzwertes und Berufsalter beschaffen wäre, wenn das Alter konstant bliebe. Die Anwendung der partiellen Korrelation auf unsere direkten Atemgrenzwerte ergibt, daß die Korrelation zwischen Berufsalter und Abnahme des direkten Atemgrenzwertes strammer ist als die zwischen Lebensalter und Abnahme der Werte. Das gleiche konnten wir mit Hilfe der

Tabelle 7. *Durchschnittswerte von Soll-AGW, AST und indirektem AGW in den Untertageklassen*

	Jahre unter Tage						
	0—4	5—9	10—14	15—19	20—24	25—29	über 30
Soll-AGW in Litern	86 ± 9,08 ± 0,76	83 ± 11,72 ± 0,72	82 ± 9,89 ± 1,04	77 ± 12,55 ± 1,59	75 ± 14,20 ± 1,44	71 ± 9,78 ± 0,90	66 ± 8,04 ± 0,54
AST in Litern	3,4 ± 0,77 ± 0,07	3,1 ± 0,70 ± 0,04	2,7 ± 0,78 ± 0,08	2,5 ± 0,82 ± 0,10	2,3 ± 0,74 ± 0,08	2,2 ± 0,69 ± 0,06	1,9 ± 0,62 ± 0,04
Indirekter AGW (AST × 23,9) + 8,58	90 ± 18,40 ± 1,67	83 ± 16,73 ± 0,96	73 ± 18,64 ± 1,91	68 ± 19,6 ± 2,39	64 ± 17,69 ± 1,91	61 ± 16,49 ± 1,43	54,0 ± 14,82 ± 0,96
Differenz = indirekter AGW - SAGW	+ 4	0	— 9	— 9	— 11	— 10	— 12
Ist die gefundene Differenz signifikant?	fraglich	entfällt	ja	ja	ja	ja	ja

partiellen Korrelation bezüglich des Atemstoßes in der Gruppe der 40—49jährigen beweisen. Bei den Fällen mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren ergibt die partielle Korrelation ebenfalls einen ge-

Tabelle 8. *Durchschnittlicher Soll-AGW und direkter AGW in den Untertageklassen*

	Jahre unter Tage						
	0—4	5—9	10—14	15—19	20—24	25—29	über 30
Soll-AGW	86 ± 9,08 ± 0,76	83 ± 11,72 ± 0,72	82 ± 9,89 ± 1,04	77 ± 12,55 ± 1,59	75 ± 14,20 ± 1,44	71 ± 9,78 ± 0,90	66 ± 8,04 ± 0,54
Direkter AGW	91 ± 26,01 ± 2,58	86 ± 26,06 ± 2,02	75 ± 23,99 ± 3,23	67 ± 24,86 ± 4,46	53 ± 20,83 ± 2,86	53 ± 20,89 ± 2,79	48 ± 20,78 ± 1,83
Differenz = direkter AGW - Soll-AGW	+ 5	+ 3	— 7	— 10	— 22	— 18	— 18
Ist die gefundene Differenz signifikant?	nein	nein	fraglich	fraglich	ja	ja	ja

sicherten Zusammenhang zwischen Berufsalter und AST, wenn auch hier der Zusammenhang zwischen Lebensalter und AST größer ist. Einzelheiten (einfache und partielle Korrelationskoeffizienten) sind aus der Tabelle der Abhängigkeitsmaße zu ersehen.

Tabelle 9 A. *Tabelle der Abhängigkeitsmaße*

Nr.	Zusammenhang zwischen	Einfacher Korrelationskoeffizient	Partieller Korrelationskoeffizient	Regressionsgrade	Anzahl der Beobachtungspunkte
1	Berufsalter und Tage (BA) und Lebensalter (A)	+0,89	—	$Y_{A \cdot BA} = 0{,}89\, x_{BA} + 27{,}87$	1000
2	Atemstoßtest (AST) und Atemgrenzwert (AGW)	+0,77	—	$Y_{AGW \cdot AST} = 1{,}19\, x_{AST} + 4{,}42$ (AST in Dezilitern und AGW in Doppellitern) oder $Y_{AGW \cdot AST} = 23{,}9\, x_{AST} + 8{,}58$ (AST und AGW in Litern)	593
3	Lebensalter (A) und direkter Atemgrenzwert (AGW)	$r_{A\,GW\,A} = -0{,}56$	$r_{A\,GW\,A \cdot BA} = -0{,}12$	$Y_{A\,GW \cdot A} = -0{,}63\, x_A + 60{,}46$ (Alter in Jahren, Atemgrenzwert in Doppellitern)	593
4a	Lebensalter (A) und Soll-Atemgrenzwert (SAGW) der Fälle im Alter von 16—49 Jahren	−0,42	—	$Y_{SAGW \cdot A}^{16-49} = -0{,}25\, x_A + 50{,}28$ (Alter in Jahren, SAGW in Doppellitern)	659

Wenn nicht besonders vermerkt, dann erwiesen sich die Korrelationskoeffizienten bei Prüfung mit Hilfe der Null-Hypothese als zuverlässig. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt dann unter 0,27%.

Einfache Korrelationskoeffizienten, mit deren Hilfe partielle Korrelationskoeffizienten berechnet wurden, erhielten einen Index (z. B. $r_{AGW\,A}$).

Tabelle 9 B

Nr.	Zusammenhang zwischen	Einfacher Korrelationskoeffizient	Partieller Korrelationskoeffizient	Regressionsgerade	Anzahl der Beobachtungspunkte
4b	Lebensalter (A) und Soll-Atemgrenzwert (SAGW) der Fälle im Alter von 50—71 Jahren	—0,70	—	$Y_{SAGW \cdot A}{}_{50—71} = -0{,}40\, x_A + 54{,}65$ (Alter in Jahren, SAGW in Doppellitern)	341
5a	Berufsalter unter Tag (BA) und direkter Atemgrenzwert (AGW)	$r_{AGW\ BA} = -0{,}59$	$r_{AGW\ BA \cdot A} = -0{,}25$	$Y_{AGW \cdot BA} = -0{,}76\, x_{BA} + 47{,}47$ (Berufsalter in Jahren, Atemgrenzwert in Doppellitern)	593
5b	Lebens- und Berufsalter der Fälle mit direktem Atemgrenzwert (AGW)	$r_{BA\ A} = +0{,}89$	—	—	593
6	Berufsalter unter Tag (BA) und Soll-Atemgrenzwert (SAGW)	$r = -0{,}37$	—	$Y_{SAGW \cdot BA} = -0{,}19\, x_{BA} + 41{,}73$ (Berufsalter in Jahren, Soll-Atemgrenzwert in Doppellitern)	1000
7	Lebensalter (A) und Atemstoßtest (AST)	$r = -0{,}76$	—	$Y_{AST \cdot A} = -0{,}56\, x_A + 49{,}73$ (Alter in Jahren, Atemstoßtest in Dezilitern)	1000

Tabelle 9C

Nr.	Zusammenhang zwischen	Einfacher Korrelationskoeffizient	Partieller Korrelationskoeffizient	Regressionsgerade	Anzahl der Beobachtungspunkte
8a	Lebensalter (A) und Atemstoßtest (AST) der Fälle im Alter von 16—49 Jahren	—0,51	—	$Y_{\substack{AST \cdot A \\ 16—49}} = -0{,}46\, x_A + 45{,}71$	659
8b	Lebensalter (A) und indirekter Atemgrenzwert (AGW) der Fälle im Alter von 16—49 Jahren	—0,51	—	$Y_{ind.AGW \cdot A} = -0{,}55\, x_A + 58{,}95$ (Alter in Jahren, indirekter Atemgrenzwert in Doppellitern)	659
10	Lebensalter (A) und Atemstoßtest (AST) der Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren	$r_{AST\ A} = -0{,}63$	$r_{AST\ A \cdot BA} = -0{,}49$	$Y_{\substack{AST \cdot A \\ 1—24}} = -0{,}50\, x_A + 47{,}33$ (Alter in Jahren, Atemstoßtest in Dezilitern)	658
11a	Berufsalter (BA) und Atemstoßtest (AST) der Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren	$r_{AST\ BA} = -0{,}49$	$r_{AST\ BA \cdot A} = -0{,}13$	$Y_{\substack{AST \cdot BA \\ 1—24}} = -0{,}64\, x_{BA} + 35{,}73$	658

Tabelle 9D

11b	Alter (A) und Berufsalter (BA) bei den Fällen mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren	$r_{A\ BA} = +0{,}66$	—	$Y_{\substack{A \cdot BA \\ 1—24}} = 1{,}07\, x_{BA} + 25{,}36$	658
9	Berufsalter (BA) und Atemstoßtest (AST) der Fälle im Alter von 40—49 Jahren	$r_{AST\ BA} = -0{,}38$	$r_{AST\ BA \cdot A} = -0{,}37$	$Y_{\substack{AST \cdot BA \\ 40—49}} = -0{,}3\, x_{BA} + 29{,}97$	232
12	Lebensalter (A) und Atemstoßtest (AST) der Fälle im Alter von 40—49 Jahren	$r_{AST\ A} = -0{,}35$	$r_{AST\ A \cdot BA} = -0{,}34$	—	232
13	Berufsalter (BA) und Lebensalter (A) der Fälle im Alter von 40—49 Jahren	$r_{BA} = +0{,}14$ (nicht gesichert)	—	—	232
14	Berufsalter (BA) und Atemstoßtest (AST) aller Fälle	—0,5	—	$Y_{AST \cdot BA} = -0{,}37 + 32{,}5$ (BA in Jahren, AST in Dezilitern)	1000

Zusammenfassung

Es wurden 1000 Bergleute im Alter von 16—71 Jahren mit einer Untertagetätigkeit von 1—45 Jahren nach der Methode Knippings und seiner Schule spirographisch untersucht. 743 Männer waren voll arbeitsfähig, 257 Probanden verteilten sich auf 3 Gruppen: Silikosekranke, Emphysembronchitiker, Herzkranke. Es wird über die dynamischen Lungenfunktionen der gesamten Reihe berichtet, in einer II. Mitteilung erfolgt die Gegenüberstellung der einzelnen Gruppen. Als Vergleichsrepräsentativ wurden die Sollwerte nach Knipping u. M. herangezogen, denen ein weiteres System folgen wird. Sämtliche Werte des Atemstoßes nach Tiffeneau und des direkten Atemgrenzwertes wurden in Streuungsdiagrammen mit Lebens- und Berufsalter erfaßt. Die Zechenbelegschaften erscheinen überaltert mit zahlreichen älteren Jahrgängen in den niederen Untertageklassen. Die leistungsfähigste Generation zwischen dem 10. und 20. Berufsjahr ist relativ schwach vertreten. Beide Symptome werden als Kriegsfolge gedeutet. Die linearen Beziehungen zwischen AST und AGW werden in einem Streuungsdiagramm dargestellt und durch die Korrelationsrechnung unter Beweis gestellt: Mit zunehmendem AST wächst der AGW. Bei der Abnahme der Lungenfunktionen wird das Wirken des Altersfaktors deutlich, unverkennbar aber ist auch der Einfluß von „Berufsfaktoren" ganz allgemein:

1. Die partiellen Korrelationen zwischen Lebensalter–Berufsalter–direktem Atemgrenzwert ergeben, daß der Zusammenhang zwischen Berufsalter und Abnahme des direkten Atemgrenzwertes größer ist als beim Lebensalter.

2. Die partiellen Korrelationen zwischen Lebensalter–Berufsalter–Atemstoßtest zeigen einen statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen Berufsalter und Abnahme der Teste, wenn auch in unserer Reihe der Zusammenhang zwischen Lebensalter und Abnahme größer ist.

3. Bei den Fällen zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr ergibt sich auf Grund der partiellen Korrelationen ein festerer Zusammenhang zwischen Berufsalter und Abnahme der Werte als zwischen Lebensalter und Funktionsminderung.

Die Tabellen der Durchschnittswerte beweisen, daß bei Bergleuten die Abnahme der dynamischen Werte 10 Jahre früher einsetzt als bei der übrigen Bevölkerung und darüber hinaus quantitativ doppelt so stark ist. Bis zum 30. Lebensjahr werden die Sollwerte überschritten, um bis zum 50. Jahr steil abzufallen, weniger stark im 6. Jahrzehnt. Die Bewegungen der Sollwerte sind gegensätzlich: langsame Abnahme vor und schnellere nach dem 50. Lebensjahr.

Während der ersten 10 Arbeitsjahre liegen die Istwerte ebenfalls über den Sollwerten bei einem Durchschnittslebensalter von 34 Jahren. Zwischen dem 10. und 24. Berufsjahr ist der Funktionsabfall sehr steil,

späterhin langsamer. Das Durchschnitts-Lebensalter zwischen dem 20. und 24 Arbeitsjahr beträgt 47 Jahre. Wiederum sind die Abwärtsbewegungen der Sollwerte gegensätzlich: anfangs langsamer, später schneller. Das 5. Lebensjahrzehnt ist für den Bergmann von schicksalhafter Bedeutung. In dieser Zeit entwickelt sich hauptsächlich die durch die Leistungsminderung der Respirationsorgane bedingte Invalidität, sowohl von der Silikose, wie auch von der Emphysembronchitis her. Das 50. Lebensjahr ist der Schnittpunkt unterschiedlicher pathophysiologischer Entwicklungen von Bergleuten und übriger Bevölkerung: Zwischen 30 und 60 Jahren nehmen die dynamischen Werte fortlaufend ab, bei den Bergleuten entscheidend vor dem 50. Lebensjahr, weniger stark nachher in einem quantitativen Verhältnis von 70:30, die Sollwerte als Repräsentativ der anderen Bevölkerung fast genau umgekehrt mit einer Verteilung von 40:60. Berücksichtigt man obendrein den ungewöhnlich starken Verschleiß der Bergleute, so wird die Frage nach den Ursachen zwingend. Ihnen gilt unser weiteres Studium.

Literatur

Anthony, A. J.: Methodisches und Grundsätzliches über die Gesamtkapazität der Lunge. Beitr. Klin. Tbk. **95**, 681—690 (1940). — Untersuchungen über Lungenvolumina und Lungenventilation. Dtsch. Arch. klin. Med. **167**, 129—176 (1930). — Böhme, A.: Untersuchungen über den Atemgrenzwert. Beitr. Klin. Tbk. **91**, 237—244 (1938). — Bolt, W.: Klinische Funktionsdiagnostik der Atmungsstörungen. In: Klinische Funktionsdiagnostik von H. Küchmeister, S. 170—240. Stuttgart: Georg Thieme 1956. — Cara, M., et D. Jouasset: La Ventilation maxima peut être atteinte par une épreuve de »rebreathing«. C. r. Soc. Biol. Paris **1953**, 1055—1057. — Gaensler, E. A.: Ventilatory tests in bronchialasthma. J. Allergy **21**, 232—241 (1950). — Analysis of the ventilatory defect by timed capacity measurements. Amer. Rev. Tbc. **64**, 256—278 (1951). — Heine, F. W. Benesch u. C. W. Hertz: Untersuchungen zur Methodik der Atemgrenzwertbestimmung. Z. Tbk. **102**, 273—290 (1953). — Hermannsen, J.: Untersuchungen über die maximale Ventilationsgrenze (Atemgrenzwert). Z. exper. Med. **90**, 130 bis 137 (1933). — Kafferer, J. M.: Der nutzbare Anteil der Vitalkapazität (Tiffeneautest). Thoraxchirurgie **1**, 547—557 (1953). — Koller, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen, 3. Aufl. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1953. 73 S. — Landen, H. C.: Der Atemgrenzwert als Maßstab respiratorischer Leistungsfähigkeit. Beitr. Klin. Tbk. **102**, 6—12 (1949). — Die funktionelle Beurteilung der Lungen- und Herzkranken. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1955. 166 S. — Linder, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure. Basel und Stuttgart: Birkhäuser 1957. 238 S. — Planen und Auswerten von Versuchen. Basel und Stuttgart: Birkhäuser 1953. 182 S. — Löffler, W.: Kardinalsymptome. In Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. IV, Teil 1, S. 350—400. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — Lungsgaard, C., u. K. Schierbeck: Untersuchungen über die Volumina der Lungen. Act. med. scand. (Stockh.) **58**, Suppl. 4/5, 470—517 (1923). — Rossier, P. H., u. A. Bühlmann: Pathophysiologie der Atmung. In Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. IV, Teil 1, S. 39—252. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — Basel: Documenta Geigy 1955.

Privatdozent Dr. M. Carstens, Recklinghausen, Knappschaftskrankenhaus

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den Periodica Medica), Band-, Seiten- und Jahreszahl (Wochenschriften nur Jahres- und Seitenzahl). Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereit zu halten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Ergebnisse der Mikrobiologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Herausgegeben von **W. Kikuth**, Düsseldorf, **K. F. Meyer**, San Francisco, **E. G. Nauck**, Hamburg, **A. M. Pappenheimer** jr., New York, **J. Tomesik**, Basel.

Im Januar 1958 erschien:

Einunddreißigster Band: Mit 43 Abbildungen. III, 256 Seiten Gr.-8°. 1958. DM 54.—

Inhaltsübersicht: **Allgemeine Morphologie menschen- und tierpathogener Virusarten.** Von W. Schäfer, Tübingen. — **Die enzymatische Anpassung bei Mikro-Organismen ohne Veränderung des Erbgutes.** Von M. Leiner, Mainz. — **Alte und neue Probleme der Staphylokokken.** Von L. Grün, Düsseldorf. — **Die Rückfallfieber.** Von H. Mooser, Zürich. — Literatur. — Namen- und Sachverzeichnis.

Im Juni 1957 erschien:

Dreißigster Band: Mit 63 Abbildungen. III, 343 Seiten Gr.-8°. 1957. DM 68.—

Inhaltsübersicht: **Multicellularity in Bacteria.** By K. A. Bisset, Birmingham/Great Britain. — **Bacterial Flagella and Motility.** By A. Pijper, Pretoria/South Africa. — **Die Anwendung von Phagen in der bakteriologischen Diagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Typisierung von Typhus- und Paratyphus B-Bakterien sowie Staphylokokken.** Von H. Brandis, Frankfurt a. M./Deutschland. — **Das Kauffmann-White-Schema.** Von F. Kauffmann, Kopenhagen/Dänemark. — **Activités Bactériolytiques des Microorganismes.** Par M. Welsch, Liège/Belgique. — **Die Bakteriencytologie im Vergleich zum Feinbau höher differenzierter Zellen.** Von H. Ruska, Albany (New York)/USA. — **Die serologische Diagnostik der Viruserkrankungen des Menschen.** Von W. Hennessen, Düsseldorf/Deutschland. — Namen- und Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg
Printed in Germany